

publiziert bei:



Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter (Registernummer: 028-049, Version 1.0)

S3-Leitlinie

der

Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP)

und der

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e. V. (API)

Deutschen Gesellschaft für Ästhetische Zahnmedizin (DGÄ)

Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)

Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)

Deutschen Gesellschaft für Immunologie e. V. (DGfI)

Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)

Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie e. V. (DGMKG)

Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V.
(DGPK)

Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e. V. (DGPP)

Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)

Deutschen Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ)

Vereinigung für Kinderorthopädie und -unfallchirurgie (VKOU) der DGOOC

sowie von

Wir sind 22Q e. V.



Deutsche Gesellschaft
für Kinder- und Jugendpsychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie e.V.



Deutsche Gesellschaft für
Ästhetische Zahnmedizin e.V.



Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie
und Jugendmedizin e.V.



Deutsche Gesellschaft für
Psychiatrie und Psychotherapie,
Psychosomatik und
Nervenheilkunde e.V.



Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Hormone und Stoffwechsel

Version: 1.0

Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP)

Bitte wie folgt zitieren:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. (DGKJP)

Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter
Version 1, 2025

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-049>

Zugriff am (Datum)

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21011 gefördert.“

Besondere Hinweise

Medizin, Psychologie und Psychotherapie entwickeln sich ständig weiter. Daher spiegeln alle Angaben in dieser Leitlinie nur den Wissensstand zum Zeitpunkt der Erstellung und Drucklegung wider.

Bei Empfehlungen zu Therapie, Interventionen und Medikamenten wurde größtmögliche Sorgfalt angewandt. Dennoch sollten Anwender der Leitlinie die aktuellen Fachinformationen der Hersteller prüfen und neuere Vorgaben berücksichtigen.

Jede*r Behandler*in trägt selbst die Verantwortung für Diagnose und Behandlung seiner Patient*innen.

Bei der Verordnung von Medikamenten, die nicht speziell für die jeweilige Erkrankung oder Altersgruppe zugelassen sind („Off-Label-Use“), müssen besondere Kriterien beachtet werden.

Irrtümer und Druckfehler sind möglich, die Autor*innen der Leitlinie übernehmen keine Haftung für Schäden, die durch Behandlungen entstehen.

1 Abkürzungsverzeichnis

22q11.2DS	Deletions- und/oder Duplikationssyndrom 22q11.2
22q11.2Del	Deletionssyndrom 22q11.2
22q11.2Dup	Duplikationssyndrom 22q11.2
AAA	Aortenbogenanomalien
aCGH	Array comparative genomic Hybridisation
AD(H)S	Aufmerksamkeits- und Aktivitätsstörung (ggf. ohne Hyperaktivität)
ADI-R	Autism Diagnostic Interview-Revised
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule
ASD	Atriumseptumdefekt
C	Halswirbel
CARS	Childhood Autism Rating Scale
CFMSA	Competitive fluorescent multiplex short tandem repeat polymorphism assay
CHD	Congenital Heart Disease
CMA	Chromosomale Mikroarray-Analyse
CNV	Copy Number Variation
CP	Cerebralparese
CT	Computertomographie
DBSS	Dried blood spot sample
DNA	Desoxyribonucleinsäure
DORV	Double outlet right ventricle
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EB	Empfehlungserarbeitung nach systematischer Evidenzbasierung
EEG	Elektroenzephalogramm/ -graphie
EK	Konsensbasierte Empfehlungserarbeitung
EMAH	Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FT	Fallot'sche Tetralogie
GenDG	Gendiagnostikgesetz
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IM	Intelligenzminderung
ITP	Immunthrombozytopenie
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
MAPCA	Major aorto-pulmonary collateral artery
MLPA	Multiplex ligation-dependent probe amplification
MRT	Magnetresonanztomographie
NIPT	Nicht-invasive pränatale Testung
PA	Pulmonalatresie
PA-VSD	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt
PCR	Polymerase Chain Reaction
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
PS	Primärstudien
RFLP	Restriktionsfragmentlängenpolymorphismusanalyse
RoB	Risk of Bias

SCID	Schwerer kombinierter Immundefekt
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SSRI	(Selektive) Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STIKO	Ständige Impfkommission
STR	Short Tandem Repeats
TAC	Truncus arteriosus communis
TREC	T-cell receptor excision island
UA	Unterbrochener Aortenbogen
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UEMF	Umschriebene Entwicklungsstörungen motorischer Funktionen
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Inhalt

1	Abkürzungsverzeichnis.....	4
2	Vorwort von „Wir sind 22Q e. V.“– Präambel	8
3	Alle Empfehlungen auf einen Blick	9
4	Geltungsbereich und Zweck	19
4.1	Zielsetzung und Fragestellung	19
4.2	Versorgungsbereich und Zielpopulation	19
4.3	Anwenderzielgruppe/Adressat*innen	20
4.4	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	20
5	Hintergrund und Empfehlungen	21
5.1	Klinik und Epidemiologie	21
5.2	Schlüsselempfehlung	23
5.3	Übergreifende Empfehlungen	23
5.4	Humangenetische Diagnostik.....	27
5.5	Abklärung auf Komorbidität.....	45
5.5.1	Kardiologie	45
5.5.2	Psychische Gesundheit.....	55
5.5.3	Immunologie, Hämatologie und Onkologie	73
5.5.4	HNO, MKG, Phoniatrie und Pädaudiologie	82
5.5.5	Orthopädie	91
5.5.6	Neuropädiatrie, Epileptologie, Wachstum und Entwicklung	100
5.5.7	Endokrinologie	115
5.6	Versorgung bei Komorbidität der einzelnen Organsysteme.....	121
5.6.1	Kardiologie	121
5.6.2	Psychische Gesundheit.....	129
5.6.3	Immunologie, Hämatologie und Onkologie	139
5.6.4	HNO, MKG, Phoniatrie und Pädaudiologie	145
5.6.5	Orthopädie	155
5.6.6	Neuropädiatrie, Epileptologie, Wachstum und Entwicklung	156
5.6.7	Endokrinologie	157
5.7	Prävention.....	160

5.7.1	Psychische Gesundheit.....	160
6	Wichtige Forschungsfragen.....	161
7	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	165
7.1	Leitlinienkoordinator*in/Ansprechpartner*in.....	165
7.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	165
7.3	Patient*innen-/Bürger*innenbeteiligung.....	168
7.4	Methodische Begleitung	168
8	Informationen zu dieser Leitlinie	168
8.1	Methodische Grundlagen	168
8.2	Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz.....	168
8.3	Kritische Bewertung der Evidenz	169
8.4	Strukturierte Konsensfindung	170
8.5	Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke.....	170
9	Redaktionelle Unabhängigkeit.....	171
9.1	Finanzierung der Leitlinie	171
9.2	Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.....	171
10	Externe Begutachtung und Verabschiedung.....	171
11	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	173
12	Glossar	173
13	Anhang	174
13.1	Übersichtsdokument der gefundenen Prävalenzen: 22q11.2Del vs. 22q11.2Dup vs. Allgemeinbevölkerung	174
13.2	Zusammenfassende Abbildungen/Checklisten.....	188
14	Referenzen	205

2 Vorwort von „Wir sind 22Q e. V.“ – Präambel

Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sind geprägt von einer großen symptomatischen Bandbreite. Sie umfasst kardiologische Symptome, betrifft die für die soziale Entwicklung der Betroffenen so wichtigen Bereiche Sprechen, Sprache, Hören, Problematiken des Skelett- und Muskelapparates, immunologische Fragestellungen und ein großes Spektrum psychischer Erkrankungen. Hinzu kommt, dass diese Symptomatiken üblicherweise in verschiedenen Lebensphasen auftreten.

Dies alles macht deutlich, dass eine adäquate Behandlung der betroffenen Menschen lebensbegleitend, multi- und interdisziplinär erfolgen muss, sie benötigt die Fachlichkeit unterschiedlichster Behandelnder aus dem medizinisch-klinischen und therapeutischen Bereich mit ihren Kompetenzen in ihrer jeweiligen Fachdisziplin, gleichzeitig aber auch fachübergreifendes Wissen und Erkennen.

Die Verbreitung des Wissens über die Syndrome in der Fachwelt und bei den gesellschaftlichen Akteuren ist seit vielen Jahren eine der zentralen, aber auch aufwendigsten Aufgaben des Vereins *Wir sind 22q e.V.* als maßgeblicher Patient*innenorganisation in Deutschland, Österreich und der deutschsprachigen Schweiz. Immer wieder stoßen die Betroffenen und ihre Familien, insbesondere in der kinder- und hausärztlichen Versorgung, auf eingeschränktes oder nicht vorhandenes Wissen über die Syndrome. Der Zugang zu dieser für die tägliche Versorgung und Betreuung der Betroffenen hochrelevanten Gruppe der Behandelnden über Informationsmaterial des Vereins ist begrenzt, der Weg über eine AWMF-Leitlinie erfolgversprechender.

Umso bedeutsamer ist es, dass mit der nun vorliegenden interdisziplinären Leitlinie für die Betroffenen im Sinne des Vorgenannten ein „großer Wurf“ gelungen ist. Auf Initiative des Teams um Prof. Dr. Marcel Romanos vom Universitätsklinikum Würzburg konnten neben der DGKJP Vertreterinnen und Vertreter von zwölf medizinischen Fachgesellschaften für die Entwicklung dieser Leitlinie gewonnen werden. Der Verein *Wir sind 22q e. V.* vertrat in diesem Prozess die Patient*innensicht. Die Leitlinie ist ein sehr wichtiger Baustein für die Schaffung von mehr Aufmerksamkeit für die Syndrome und die davon Betroffenen.

Für das große und erfolgreiche Engagement der Beteiligten möchten wir uns im Namen aller Betroffenen sehr herzlich bedanken. Unser besonderer Dank gilt hierbei Frau Carina Sauter und Frau Dr. med. Franziska Radtke vom Universitätsklinikum Würzburg für die Vorbereitung, Recherche und die Prozessorganisation.



Thomas Franken, Vorsitzender



Stephan Schmid, Bereichsleitung

3 Alle Empfehlungen auf einen Blick

Allgemeine interdisziplinäre Empfehlungen

Schlüsselempfehlung:

0.1 Bei Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 können sich unterschiedliche Organerkrankungen und Entwicklungsstörungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Lebens manifestieren. Deshalb können die in dieser Leitlinie ausgesprochenen Empfehlungen zu Zeitpunkten von Untersuchungen der Orientierung dienen und nicht für alle Organe einheitlich ausgesprochen werden. Bei neuauftretenden Symptomen oder Veränderungen von Symptomen oder Befunden im Verlauf sollen unabhängig von der Erstdiagnostik entsprechende Untersuchungen erfolgen. (EK, A)

Interdisziplinarität:

0.2 Für die Versorgung von Patient*innen mit Diagnose Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 soll eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen medizinischen Fachbereichen erfolgen. (EK, A)

Transition:

0.3 Jugendliche mit Diagnose Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 und ihre Familien sollen ca. 1 bis 1,5 Jahre vor der tatsächlich stattfindenden Transition auf den Transitionsprozess vorbereitet werden. Die Transition erfordert gemeinsame Termine von bisher behandelnder und in Zukunft behandelnder Institution. (EK, A)

Prävention:

0.4 In Forschung und Versorgung sollen gezielte Interventionen zur Prävention von Komorbidität bei Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 entwickelt werden. (EK, A)

Humangenetische Diagnostik

1.1 Patient*innen mit klinischem Verdacht auf Deletionssyndrom 22q11.2 sollen diesbezüglich genetisch getestet werden. Mögliche Indikatoren für das Deletionssyndrom 22q11.2 sind insbesondere charakteristische faziale Morphologie (enge, leicht aufsteigende Lidachsen, tubuläre Nasenform, kurze Mundspalte, Mikrognathie, kleine Ohren mit überfalteter, kantiger Helix), angeborene, insbesondere konotrunkale Herzfehler, Immundefekte, Gaumenspalten oder velopharyngeale Insuffizienz, Hypoplasie des Musculus angularis oris (asymmetrisches Schreigesicht). Dies trifft insbesondere zu in Kombination mit: Kleinwuchs, Adipositas, Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung, Verhaltensstörungen (Autismus, ADHS), Schizophrenie. (EB, A)

1.2 Patient*innen mit klinischem Verdacht auf Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen diesbezüglich genetisch getestet werden. Mögliche Indikatoren für das Duplikationssyndrom 22q11.2 sind kardiovaskuläre, urogenitale, zerebrale oder ophthalmologische Anomalien, Gaumenspalten oder velopharyngeale Insuffizienz, pränatal erhöhte Nackentransparenz. Dies trifft insbesondere zu in Kombination mit: Wachstumsstörungen, Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung, Verhaltensstörungen (Autismus, ADHS) und fazialen Anomalien. (EB, A)

1.3 Bei starkem klinischem Verdacht kann eine gezielte Testung mittels MLPA oder FISH-Analyse durchgeführt werden. Bei weniger starkem klinischen Verdacht kann ein genomweites Analyseverfahren effizienter sein. Hier kommen insbesondere chromosomale Mikroarray-Analysen oder Kopienzahlanalysen aus Next-Generation-Sequenzierdaten in Frage (EB, 0).

1.4 Patient*innen mit Diagnose Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen bei ungewöhnlicher Symptomatik eine zusätzliche genetische Testung erhalten. (EK, A)

1.5 Patient*innen mit Diagnose Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 bzw. deren Eltern muss eine genetische Beratung angeboten werden (siehe Gendiagnostikgesetz). Hierbei sollen Krankheitsverlauf, Krankheitsmanagement und Wiederholungsrisiko besprochen werden. Den Eltern soll eine genetische Testung der Region 22q11.2 angeboten werden, auch wenn diese klinisch unauffällig scheinen. (EK, A)

1.6 Patient*innen mit Diagnose Deletions/Duplikationssyndrom 22q11.2 bzw. deren Eltern soll bei offener Familienplanung eine gezielte fachärztliche genetische Beratung hinsichtlich Fragen zur Reproduktion angeboten werden. (EK, A)

Abklärung auf Komorbidität

Kardiologie – Abklärung:

2.1 Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen eine Abklärung auf angeborene kardiovaskuläre Anomalien erhalten. Dies beinhaltet insbesondere die Abklärung auf konotrunkale Anomalien, wie Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalatresie mit VSD, Truncus arteriosus communis oder unterbrochenem Aortenbogen mit Ventrikelseptumdefekt, isoliertem Ventrikelseptumdefekt, Atriumseptumdefekt oder Aortenbogenanomalien. (EB, A)

2.2 Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen eine Abklärung auf angeborene Herzfehler einschließlich Fallot'sche Tetralogie, Truncus arteriosus communis, isolierter Ventrikelseptumdefekt oder Atriumseptumdefekt erhalten. (EB, A)

2.3 Die Diagnostik soll hierbei kardiologische Untersuchung, EKG, Echokardiogramm sowie je nach Ergebnis dieser Untersuchungen Herzkatheteruntersuchung, Thorax-CT bzw. Kardio-MRT beinhalten. (EK, A)

2.4 Bei Patient*innen mit angeborenem Herzfehler und Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 soll beim Übertritt ins Erwachsenenalter eine erneute kardiovaskuläre Evaluation durchgeführt werden. (EB, A)

Psychische Gesundheit – Abklärung:

3.1 Eine spezialisierte Diagnostik hinsichtlich psychischer Erkrankungen soll niederschwellig bei Hinweisen auf entsprechende Symptomatik bei Betroffenen mit Deletionssyndrom 22q11.2 durchgeführt werden. (EB, A)

3.2 Eine spezialisierte Diagnostik hinsichtlich psychischer Erkrankungen soll niederschwellig bei Hinweisen auf entsprechende Symptomatik bei Betroffenen mit Duplikationssyndrom 22q11.2 durchgeführt werden. (EB, A)

3.3 Bei der Beurteilung der Psychopathologie von Kindern und Erwachsenen mit Deletions-syndrom 22q11.2 sollten die Wechselwirkungen körperlicher Erkrankungen z. B. Hypoparathy-reoidismus, Schilddrüsenfehlfunktion, Schmerzen mit psychischen Funktionsbereichen, z. B. Kognition, Aufmerksamkeit, Sprache berücksichtigt werden. (EK, B)

3.4 Angesichts der hohen Disposition für psychische Erkrankungen sollte eine engmaschige Weiterbetreuung gewährleistet werden bei Betroffenen mit Deletions- und Duplikationssyn-drom 22q11.2. (EB, B)

3.5 Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte das mögliche Vorliegen von Lernstörungen/Intelligenzminderung sowie komorbiden körperlichen Erkrankun-gen, Symptomen und Behandlungen besondere Berücksichtigung im Rahmen der Psychodi-agnostik finden. (EK, B)

Immunologie, Hämatologie und Onkologie – Abklärung:

4.1 Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen bei Erstdiagnose eine Ab-klärung auf immunologische und hämatologische Auffälligkeiten erhalten. Dies beinhaltet ins-besondere eine immunologische Basisdiagnostik und die altersgerechte Abklärung auf Ano-malien des Thymus, Autoimmunität und Manifestationen einer Immundefizienz, wie Infektan-fälligkeit, sowie Anämie und Thrombozytopenie. (EB, A)

4.2 Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen bei Erstdiagnose eine Abklärung auf immunologische und hämatologische Auffälligkeiten erhalten. Dies beinhaltet insbesondere eine immunologische Basisdiagnostik und die altersgerechte Abklärung auf Anomalien des Thymus, Autoimmunität und Manifestationen einer Immundefizienz, wie Infek-tanfälligkeit, sowie Anämie und Thrombozytopenie. (EK, A)

4.3 Die immunologische-hämatologische Diagnostik bei Patient*innen mit Deletions- und Dup-likationssyndrom 22q11.2 sollte folgende Untersuchungen beinhalten:

- bei Erstdiagnose eine T- und B-Zell-Phänotypisierung (CD3, CD4, CD8 Zell-Zahl, + Anteil naiver CD4 T-Zellen (CD4/CD45RA)
- bei Erstdiagnose eine Erhebung der B-Zellzahl (CD19) und Anteil der klassengewechselten Gedächtnis-B-Zellen (CD19 Zellzahl und CD19/ CD27+IgM-)
- bei Erstdiagnose Erhebung der IgG-, IgA-, IgM- und IgE-Spiegel
- bei Erstdiagnose eine Erhebung der Impfanamnese in Verbindung mit einer Bestimmung der Antikörper gegen Tetanus

Die Abklärung sollte durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Stö-rungen der Immunität erfolgen. (EK, B)

HNO, MKG, Phoniatrie und Pädaudiologie – Abklärung:

5.1 Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen bei Diagnosestellung eine Abklärung auf mund-kiefer-gesichtschirurgische Anomalien und hals-nasen-ohrenärztliche so-wie phoniatriisch-pädaudiologische Folgestörungen erhalten. Dies beinhaltet insbesondere die Abklärung in Bezug auf eine Gaumenspalte generell, offene Gaumenspalte, submuköse Gau-menspalte, bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, isolierte/unilaterale Lippen-Kiefer-Gau-menspalte, okkulte submuköse Gaumenspalte nach KAPLAN, Gaumensegelbeweglichkeit,

prävertebrale Halsgefäße, Erkrankungen des peripheren Hörorgans, insbesondere des Mittelohres sowie velopharyngeale Insuffizienz. (EB, A)

5.2 Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollten bei Diagnosestellung eine Abklärung auf mund-kiefer-gesichtschirurgische Anomalien und hals-nasen-ohrenärztliche sowie phoniatriisch-pädaudiologische Folgestörungen erhalten. Dies beinhaltet insbesondere die Abklärung auf Gaumenspalte generell, offene Gaumenspalte, submuköse Gaumenspalte, bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, isolierte/unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, okkulte submuköse Gaumenspalte nach KAPLAN, Gaumensegelbeweglichkeit, prävertebrale Halsgefäße, Erkrankungen des peripheren Hörorgans, insbesondere des Mittelohres sowie velopharyngeale Schlussinsuffizienz. Insgesamt besteht jedoch noch deutlicher Forschungsbedarf zur Auftretenswahrscheinlichkeit beim Duplikationssyndrom 22q11.2. (EK, B)

5.3 Patient*innen mit Diagnose Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen zeitnah nach Diagnosestellung und im Verlauf eine Abklärung auf Auffälligkeiten in der Sprech- und Sprachentwicklung und auf kindliche Dysphagien erhalten. (EK, A)

5.4 Für Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte eine diagnostische Abklärung sowie die eventuell erforderliche Behandlung in interdisziplinären (einschließlich MKG, HNO, Phoniatrie und Pädaudiologie und Logopädie) Zentren erfolgen, die sich auf die Behandlung von Gaumenspalten spezialisiert haben. (EK, B)

5.5 Die mund-kiefer-gesichtschirurgische/hals-nasen-ohrenärztliche/phoniatriisch-pädaudiologische Diagnostik des Artikulationsorgans, des peripheren Hörorgans sowie der/des Sprech- und Sprachentwicklung/-status sollte dabei den jeweils gültigen Leitlinien im AWMF-Register der jeweiligen Störungsbilder folgen. Zusätzlich sollte bei Verdacht auf velopharyngeale Schlussinsuffizienz eine objektive Darstellung der velopharyngealen Funktion (mittels Nasopharyngoendoskopie/Videofluoroskopie) erfolgen. (EK, B)

Orthopädie – Abklärung:

6.1 Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen eine Abklärung auf muskuloskelettale Anomalien erhalten. Dies beinhaltet insbesondere die Abklärung auf Anomalien der Halswirbelsäule, Wirbelsäulendeformitäten (Skoliosen, Kyphosen) sowie Manifestationen im Bereich der Extremitäten, insbesondere Patellaluxation. (EB, A)

6.2 Die Abklärung sollte jährlich bis zum Abschluss des Wachstums erfolgen. (EK, B)

6.3 Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollten jährlich bis zum Abschluss des Wachstums eine Abklärung auf muskuloskelettale Anomalien erhalten. Dies beinhaltet insbesondere die Abklärung auf Anomalien der Halswirbelsäule (zervikale Anomalien), Wirbelsäulendeformitäten (Skoliosen, Kyphosen) sowie Manifestationen im Bereich der Extremitäten, insbesondere Patellaluxation. Insgesamt besteht jedoch noch deutlicher Forschungsbedarf zur Auftretenswahrscheinlichkeit beim Duplikationssyndrom 22q11.2. (EK, B)

6.4 Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte im Falle eines klinischen Verdachts auf Skoliose eine Röntgenaufnahme der gesamten Wirbelsäule angefertigt werden. (EK, B)

6.5 Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte im Alter zwischen 4-6 Jahren eine Röntgenaufnahme der Halswirbelsäule (im Einzelnen anterior-posterior, lateral, Flexion/Extension, einschließlich Abbildung des Dens axis bei geöffnetem Mund) angefertigt werden. Falls sich der Verdacht auf eine zervikale Instabilität ergibt, sollte eine Magnetresonanztomographie der Halswirbelsäule durchgeführt werden. (EK, B)

Neuropädiatrie, Epileptologie, Wachstum und Entwicklung – Abklärung:

7.1 Bei Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 und Verdacht auf epileptische Anfälle soll eine neuropädiatrisch/epileptologische Abklärung erfolgen und auf Elektrolytverschiebung (Hypokalzämie) untersucht werden. (EB, A)

7.2 Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen hinsichtlich Auffälligkeiten in Längen- und Gewichtsentwicklung überwacht werden. Bei der Beurteilung von Abweichungen sollen syndromspezifische Perzentilenskalen mitberücksichtigt werden, allgemeine Perzentilenskalen sind für die Beurteilung allein nicht hinreichend. Klinische und anamnestische Auffälligkeiten erfordern eine weitere Abklärung. (EB, A)

7.3 Bei Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 soll im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen frühzeitig ein spezielles Augenmerk auf die Sprachentwicklung gelegt werden und bei Hinweisen auf eine Sprech- und Sprachentwicklungsstörungen eine leitliniengerechte Abklärung erfolgen. (EB, A)

7.4 Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen eine Abklärung auf motorische Entwicklungsstörungen erhalten. (EB, A)

7.5 Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen eine interdisziplinäre Abklärung auf Entwicklungsstörungen im Bereich Kognition, Intelligenz und schulische Fertigkeiten erhalten. (EB, A)

7.6 Bei Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 soll bei Verdacht auf epileptische Anfälle eine neuropädiatrisch/epileptologische Abklärung erfolgen. (EB, A)

7.7 Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen hinsichtlich Auffälligkeiten in Längen- und Gewichtsentwicklung überwacht werden. Auffälligkeiten erfordern eine weitere Abklärung. (EB, A)

7.8 Bei Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 soll im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen frühzeitig ein spezielles Augenmerk auf die Sprachentwicklung gelegt werden und bei Hinweisen auf Sprech- und Sprachentwicklungsstörungen eine leitliniengerechte Abklärung erfolgen. (EB, A)

7.9 Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen eine Abklärung auf motorische Entwicklungsstörungen erhalten. (EB, A)

7.10 Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen eine interdisziplinäre Abklärung auf Entwicklungsstörungen im Bereich Kognition, Intelligenz und schulische Fertigkeiten erhalten. (EB, A)

Endokrinologie – Abklärung:

8.1 Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen nach Erstdiagnose zeitnah eine Abklärung auf endokrinologische Auffälligkeiten erhalten. Dies beinhaltet insbesondere eine Abklärung auf Hypoparathyreoidismus, Schilddrüsendysfunktion und Störung im Glucose-Stoffwechsel. (EB, A)

8.2 Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen nach Erstdiagnose zeitnah eine Abklärung auf endokrinologische Auffälligkeiten erhalten. Dies beinhaltet insbesondere eine Abklärung auf Hypoparathyreoidismus, Schilddrüsendysfunktion und Störung im Glucose-Stoffwechsel. Insgesamt besteht jedoch noch deutlicher Forschungsbedarf zur Auftretenswahrscheinlichkeit beim Duplikationssyndrom 22q11.2. (EB, A)

8.3 Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen regelmäßig (im Kindes- und Jugendalter jährlich) oder bei Auftreten entsprechender klinischer Symptome hinsichtlich endokrinologischer Komorbiditäten untersucht werden. Dies beinhaltet die Kontrolle von PTH, Serumkalzium, Kreatinin (bei nachgewiesenem Hypoparathyroidismus), TSH und 25-Hydroxy-Vitamin D. (EK, A)

8.4 Betroffene mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 und deren Bezugspersonen sollen über die potentiellen Symptome von Hypokalzämie informiert werden. (EK, A)

Versorgung

Kardiologie – Versorgung:

2.5 Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Deletionssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen angeborener Herzfehler eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register bei Herzfehlern erhalten. (EB, A)

2.6 Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen angeborener Herzfehler eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register bei Herzfehlern erhalten. (EB, A)

2.7 Die Transition ins Erwachsenenalter soll in der kardiologischen Versorgung besondere Beachtung finden, um eine kontinuierliche Gesundheitsversorgung zu gewährleisten. Bei der Versorgung von erwachsenen Patienten mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 und komplexen Herzfehlern sollen überregionale EMAH-Zentren miteinbezogen werden. (EK, A)

2.8 Das möglicherweise erhöhte perioperative Risiko bei der Behandlung angeborener Herzfehler bei Deletionssyndrom 22q11.2 sollte von Behandelnden berücksichtigt und in die Aufklärung einbezogen werden. (EB, B) (Hinweis: Dies bezieht sich auf die Aspekte Krankenhausaufenthalt, Intensivpflege, Infektionen, Beatmung, Komplikationen.)

2.9 Bei der Aufklärung vor einer Operation von angeborenen Herzfehlern kann der Familie vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndrom 22q11.2 keinen Einfluss auf das perioperative Mortalitätsrisiko zu haben scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht. (EB, 0)

2.10 Statement: Da keine Daten für das Duplikationssyndrom 22q11.2 zum perioperativen Risiko sowie Mortalität bei Operationen von konotrunkalen Herzfehlern vorliegen, welche die Einschlusskriterien für die Leitlinien erfüllten, kann hierfür keine Empfehlung formuliert werden.

Psychische Gesundheit – Versorgung:

3.6 Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Deletionssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen psychischer Störungen eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register erhalten. (EB, A)

3.7 Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen psychischer Störungen eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register erhalten. (EB, A)

3.8 Bei der Aufklärung über eine Behandlung psychotischer Erkrankungen mit Antipsychotika sollte vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht. (EB, B)

3.9 Bei der Aufklärung über eine Behandlung psychotischer Erkrankungen mit Antipsychotika kann vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 möglicherweise mit mehr und schwerwiegenderen unerwünscht auftretenden Wirkungen assoziiert ist, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht. (EB, 0)

3.10 Bei der Aufklärung über eine Behandlung affektiver Erkrankungen, Angst- und Zwangserkrankungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) kann vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht. (EB, 0)

3.11 Bei der Aufklärung über eine Behandlung affektiver Erkrankungen, Angst- und Zwangserkrankungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) kann vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 nicht mit einer erhöhten Rate an unerwünscht auftretenden Wirkungen einherzugehen scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht. (EB, 0)

3.12 Bei der Aufklärung über eine Behandlung von AD(H)S mit Psychostimulanzen sollte vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht. (EB, B)

3.13 Bei der Aufklärung über eine Behandlung von AD(H)S mit Psychostimulanzen kann vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand beim Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 möglicherweise mit dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen bereits bei niedrigeren Dosen zu rechnen ist, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht. (EB, 0)

3.14 Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 kann bei der Eindosierung eines Psychopharmakons ein Ansatz nach dem Motto „starte niedrig, steigere langsam“ („start low, go slow“) erfolgen. (EK, 0)

Immunologie, Hämatologie und Onkologie – Versorgung:

4.4 Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen immunologischer oder hämatologischer Störungen eine Versorgung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register erhalten. (EB, A)

4.5 Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen Impfungen mit Totimpfstoffen gemäß STIKO-Impfempfehlungen durchgeführt werden. (EB, A)

4.6 Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte vor Lebendimpfungen eine qualifizierte immunologische Evaluation und Beratung eingeholt werden. Nach der immunologischen Abklärung bei Erstdiagnose sollten von qualifizierter immunologischer Seite Empfehlungen zu Impfungen gegeben werden. Die Evaluation und Beratung sollte durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störungen der Immunität erfolgen. (EK, B)

4.7 Statement: Zu mRNA-basierten Impfungen liegen noch zu wenige Informationen zu Patient*innen mit 22q11.2 Deletions- und Duplikationssyndrom vor.

4.8 Bei Bluttransfusionen bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollten im Säuglingsalter bestrahlte Blutkonserven verwendet werden. Nach der immunologischen Abklärung bei Erstdiagnose sollten von qualifizierter hämatologisch-immunologischer Seite von Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störungen der Immunität Empfehlungen zum Umgang im Falle von Transfusionen gegeben werden. (EK, B)

HNO, MKG, Phoniatrie und Pädaudiologie – Versorgung:

5.6 Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen mund-kiefer-gesichtschirurgischer, hals-nasen-ohrenärztlicher und/oder phoniatriisch-pädaudiologischer Störungen eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register erhalten. (EB, A)

5.7 Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte eine operative Versorgung der velopharyngealen Schlussinsuffizienz erst nach genauer Darstellung/Klärung des zugrundeliegenden morphologisch-funktionellen Problems erfolgen. Dabei sollte eine konservative Beübung einer Operation im Zweifel vorangestellt werden. (EK, B)

5.8 Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte das Verschlussmuster einer velopharyngealen Schlussinsuffizienz durch transnasale Endoskopie und/oder Videofluoroskopie objektiviert werden. Basierend auf dieser instrumentellen Diagnostik sollte die Indikationsstellung zu einer OP erfolgen und das jeweilige Operationsverfahren hiernach ausgewählt werden. (EK, B)

5.9 Bei Patient*innen mit Deletionssyndrom 22q11.2 mit velopharyngealer Schlussinsuffizienz morphologischer Ursache sollte eine sprechunterstützende Operation durchgeführt werden. Die hierbei gewählte Operationstechnik sollte sich nach dem individuellen Problem richten. (EB, B)

5.10 Bei Patient*innen mit Duplikationssyndrom 22q11.2 mit velopharyngealer Schlussinsuffizienz morphologischer Ursache sollte eine sprechunterstützende Operation durchgeführt werden. Die hierbei gewählte Operationstechnik sollte sich nach dem individuellen Problem richten. Insgesamt besteht hier jedoch noch deutlicher Forschungsbedarf. (EK, B)

5.11 Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 mit velopharyngealer Schlussinsuffizienz funktioneller Ursache kann eine sprechunterstützende Operation durchgeführt werden, wenn sich konservativ keine Therapiefortschritte erzielen lassen. Die hierbei gewählte Operationstechnik sollte sich nach dem individuellen Problem richten. (EK, 0/B)

5.12 Die Möglichkeit eines aberranten Gefäßverlaufs im Bereich der prävertebralen Halsgefäße mit daraus möglicherweise resultierender Inoperabilität soll bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 von Behandelnden vor einer sprechunterstützenden Operation berücksichtigt (Palpation der Rachenhinterwand, ggf. Nasopharyngoskopie und/oder bildgebende Darstellung der prävertebralen Halsgefäßsituation) und in die Aufklärung einbezogen werden. (EK, A)

5.13 Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 soll die Indikation für eine Adenotomie sehr streng gestellt werden, da diese eine Hypernasalität irreversibel verschlechtern oder verursachen kann. Konservative Maßnahmen wie z. B. kortikoidhaltige Nasensprays sind einer operativen Versorgung grundsätzlich vorzuziehen. Bei zwingender Indikation sollte eine laterale Adenotomie zur Freilegung der Tubenostien in Erwägung gezogen werden. (EK, A)

Orthopädie – Versorgung:

6.6 Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen muskuloskelettaler Anomalien eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register erhalten. (EB, A)

Neuropädiatrie, Epileptologie, Wachstum und Entwicklung – Versorgung:

7.11 Grundsätzlich sollen Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen von Wachstums- und Entwicklungsstörungen sowie neurologischen Erkrankungen eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register erhalten. (EB, A)

Endokrinologie – Versorgung:

8.5 Grundsätzlich sollen Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen von endokrinologischen Erkrankungen eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register bzw. international verfügbaren Leitlinien erhalten. (EB, A)

8.6 Bei Betroffenen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte in körperlichen Stresssituationen eine gezielte Calciumüberwachung z.B. perioperativ, perinatal, während der Schwangerschaft und bei akuten Erkrankungen erfolgen. (EK, B)

Weitere gehäuft betroffene Organsysteme

9.1 Patient*innen mit Diagnose Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 können gehäuft urogenitale, gastroenterologische und ophthalmologische Auffälligkeiten aufweisen, welche

entsprechende Versorgung notwendig machen können. Entsprechendes Wissen um Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte in spezialisierten Einrichtungen (z. B. Spezialzentren, B-Zentren) und Netzwerken (z. B. Ithaca) unter Berücksichtigung der Komplexität der Erkrankung etabliert werden. Hierzu besteht Forschungsbedarf. (EK, B)

Prävention

10.1 Die Resilienz von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte besonders gefördert werden. Hierzu gehören die Angebote zum gezielten Aufbau von Resilienz. Weiterhin sollten Noxen und Überforderung vermieden werden. (EK, B)

4 Geltungsbereich und Zweck

4.1 Zielsetzung und Fragestellung

Das Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 (22q11.2DS) wird durch eine heterozygote Deletion oder Duplikation des chromosomalen Lokus 22q11.21 verursacht und gehört zur Gruppe der seltenen Erkrankungen. Das Deletionssyndrom 22q11.2 (22q11.2Del) sowie das Duplikationssyndrom 22q11.2 (22q11.2Dup) treten mit einer Prävalenz von ca. 1:2000 auf (1–3). Beide Syndrome können mit einer erheblichen körperlichen und psychischen Morbidität assoziiert sein (4, 2, 3, 5). Darunter zählen u. a. Gaumenanomalien, kognitive Defizite wie Entwicklungsverzögerungen, Intelligenzminderung oder Lernstörungen, orthopädische Malformationen oder Hypo-/Aplasie von Thymus und Nebenschilddrüse mit konsekutiven endokrinen und immunologischen Störungen (1).

Die Leitlinie verfolgt das Ziel, evidenzbasierte Entscheidungshilfen und Handlungsempfehlungen zu Schlüsselfragen der Diagnostik, Prävention, Frühintervention und Therapie über die Lebensspanne bereitzustellen, um eine flächendeckende Basisversorgung zu fördern. Neben der Ausprägung der Symptomatik sollen auch Aspekte zu funktionellen Beeinträchtigungen, sekundäre komorbide Störungen, Teilhabe, gesundheitsbezogene Lebensqualität, psychosoziale Rahmenbedingungen sowie zu schulischen und sozialrechtlichen Themen berücksichtigt werden. Dabei sollen alle Disziplinen und Berufsgruppen, die kooperativ an der Versorgung beteiligt sind sowie die Patienten- und Angehörigensicht, repräsentiert durch den Verein zur Förderung der Belange von Menschen mit genetischen Veränderungen in der chromosomalen Region 22q11 (Wir sind 22Q) e. V., eingeschlossen werden.

Im Rahmen der Leitlinienentwicklung sollen unter anderem folgende Fragestellungen adressiert und spezifiziert werden:

- Bei welchen klinischen Hinweisen sollte eine humangenetische Untersuchung auf Deletion 22q11.2 bzw. Duplikation 22q11.2 veranlasst werden a) nach Geburt, b) in Kindheit und Jugend, c) im Erwachsenenalter?
- Auf welche klinischen Symptome und Störungsbilder sollen die von 22q11.2DS betroffenen Personen wann und in welchen Abständen gescreent werden, z. B. in Bezug auf a) kardiovaskuläre, b) immunologische c) hals-nasen-ohrenärztliche, d) orthopädische, e) endokrinologische, f) neurologische g) psychiatrische Störungen und Erkrankungen?
- Inwiefern unterscheidet sich die spezifische Diagnostik bei von 22q11.2DS betroffenen Personen von dem üblichen Prozedere?
- Wann und in welcher Form sollten spezifische und unspezifische Strategien der Prävention, Frühintervention, Therapie und Rehabilitation ergriffen werden? Inwieweit unterscheiden sie sich die Prozedere bei 22q11.2DS von den üblichen Prozedere?

4.2 Versorgungsbereich und Zielpopulation

Die Leitlinie betrifft Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit einem genetisch diagnostizierten Deletions- oder Duplikationssyndrom 22q11.2 (22q11.2DS) bzw. solche, die klinisch relevante Symptome aufweisen, die auf diese Syndrome hindeuten könnten.

Die Zielgruppe dieser Leitlinie umfasst alle Patienten mit einem Deletions- bzw. Duplikations-syndrom 22q11.2. Historisch wurden vor allem klinisch definierte Syndrome wie DiGeorge Syndrom, das velokardiofaziale Syndrom, die konotrunkale Anomalie mit Gesichtsdysmorphie und sonstige Syndrome mit Auffälligkeiten in 22q11.2 beschrieben. Die zugrundeliegenden Studien nutzen teilweise die o. g. Eigennamen synonym mit der Auffälligkeit in 22q11.2, obwohl nicht immer alle syndromalen Charakteristika vorliegen. Die Empfehlungen in dieser Leitlinie beziehen sich auf alle Patient*innen mit genetischem Nachweis einer Deletion oder Duplikation in 22q11.2.

4.3 Anwenderzielgruppe/Adressat*innen

Die Leitlinie richtet sich an die Fachbereiche der Humangenetik, Kardiologie, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Immunologie, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Phoniatrie und Pädaudiologie, Kinderorthopädie, Endokrinologie. Zudem richtet sich die Leitlinie an Betroffene. Die Leitlinie dient zur Information für die Fachbereiche der Hämatologie, Onkologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Neuropädiatrie, Epileptologie. Weiterhin dient sie zur Information für Berufsgruppen, die in den Bereichen der Prävention, Diagnostik und Behandlung des 22q11.2DS im Kinder-, Jugendlichen- und Erwachsenenalter tätig sind und alle in der Versorgung von Betroffenen tätige Personen. Dies beinhaltet Fachgesellschaften und Organisationen, ambulante, teilstationäre und stationäre Versorgungseinrichtungen und Berufsgruppen, die mit Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit 22q11.2DS zusammen arbeiten aus den Bereichen Medizin, Psychotherapie, Beratung, (Sonder-, Sozial-)Pädagogik und Fachtherapien (z.B. Physiotherapie, Ergotherapie, Musiktherapie). Die Leitlinie stellt Informationen für die Ärztekammern und Psychotherapeutenkammern, Sozialverwaltungen, Sozialträger, Jugendhilfeträger, Versorgungsämter, Agenturen für Arbeit, Entscheidungs- und Kostenträger im Gesundheitswesen sowie Gerichte und Gutachtenverfasser bereit. Die Patient*innenversion richtet sich an Patient*innen und deren Familien und kann als Informationsquelle verwendet bzw. an die Behandler*innen sowie an die Öffentlichkeit disseminiert werden.

4.4 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Folgende Dokumente sind im Zusammenhang mit dieser Leitlinie verfügbar:

- Langversion der Leitlinie inklusive Anhang
 - Übersicht aller Prävalenzen
 - Checklisten
- Patient*innenleitlinie bzw. Pocket-Guide mit den wichtigsten Empfehlungen
- Leitlinienreport inklusive Anhang
 - Interessenskonflikterklärungen
 - Suchterme für alle Fachbereiche sowie PRISMA-Flussdiagramme
- Evidenzbericht inklusive aller Evidenztabelle

Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-049>

5 Hintergrund und Empfehlungen

Das folgende Kapitel gibt Informationen zur Klinik und Epidemiologie von 22q11.2DS.

Folgende Schlüsselfragen werden hierbei aufgegriffen:

Wie häufig sind die beiden Syndrome?

Wie häufig werden sie erkannt und wann?

Welche Symptome/Organsysteme sind betroffen?

Welche Genveränderungen sind ursächlich?

5.1 Klinik und Epidemiologie

Das Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 (22q11.2DS) beschreibt eine Gruppe eng verwandter seltener Erkrankungen, welche zu erheblicher und schwerer körperlicher und psychischer Morbidität führen können (5, 6, 2). Das 22q11.2 Deletionssyndrom (22q11.2Del), auch teilweise unter dem Namen DiGeorge-Syndrom oder velocardiofaziales Syndrom bekannt, ist die häufigste Mikrodeletionsstörung beim Menschen. Es wurde in Grundzügen bereits vor 50 Jahren als DiGeorge-Syndrom charakterisiert (7) und verschiedene weitere vormals beschriebene Syndrome beruhen auf derselben genomischen Aberration (z. B. Shprintzen-Syndrom, Velo-kardio-faziales Syndrom, CATCH22). Auf Grundlage einer kürzlich durchgeführten bevölkerungsbasierten Neugeborenen-Screeningstudie wird eine geschätzte Prävalenz von 1 in 2148 Lebendgeburten (4,7:10.000) angegeben (8). Erst kürzlich wurde nachgewiesen, dass am gleichen genomischen Locus die Duplikation ähnlich häufig wie die Deletion auftritt und mit ähnlichen somatischen, kognitiven und psychischen Auffälligkeiten assoziiert ist (2, 3).

Die Mikrodeletion führt zur Hemizygotie (d. h. Verringerung der Genkopien von zwei auf eine) von unter anderem 46 proteinkodierenden Genen, 7 mikroRNAs, 10 nicht-kodierenden RNAs sowie 27 Pseudogenen bei Menschen mit der Standarddeletion von 3 Megabasenpaaren (9). Die ursächliche autosomal dominante Mikrodeletion bzw. Mikroduplikation (0,7–3 Megabasenpaare), welche in über 90 % der Fälle de novo auftreten, weist eine variable Expressivität und teilweise unvollständige Penetranz auf, sodass die Betroffenen einen hochvariablen Phänotyp zeigen (10–12). Das Syndrom ist eine Multisystemerkrankung und kann eine Vielzahl von Auffälligkeiten in mehreren Organen zur Folge haben. Diese umfassen u. a. Entwicklungsverzögerungen, Intelligenzminderung, Lernstörungen, Lippen- Kiefer-Gaumendefekte, orthopädische Malformationen sowie Hypo- bzw. Aplasie von Thymus und Nebenschilddrüse mit konsekutiven endokrinologischen und immunologischen Störungen (13, 1, 8). Mehr als die Hälfte der vom Deletionssyndrom betroffenen Kinder fällt bei Geburt durch Herzfehler auf, die teils mehrfache lebensrettende Operationen erfordern (14–16). 22q11.2DS ist über die ganze Lebensspanne mit einer stark erhöhten Disposition für neuropsychiatrische Erkrankungen verbunden; von der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Autismus und Angsterkrankungen in der frühen Kindheit bis zu affektiven Störungen im höheren Alter (2, 3, 17–20). Die Wahrscheinlichkeit über die Gesamtlebenszeit an Schizophrenie zu erkranken ist beim Deletionssyndrom erhöht (21, 22). Damit handelt es sich bei 22q11.2DS um ein interdisziplinäres Hochrisikosyndrom, bei welchem in den nächsten Jahren mit wesentlichen neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen zu rechnen ist.

Trotz der weiten Bandbreite an Symptomen, der beträchtlichen Morbidität und der Verfügbarkeit klinischer Tests bleibt 22q11.2DS weitgehend unerkannt (23). Ein Grund für die fehlende

Diagnose könnte die erhebliche Variabilität der Ausprägung sein, vor allem bei Fehlen klassischer Befunde bzw. häufig auftretender Symptomatiken (24). Des Weiteren ist die hemizygote 22q11.2 Deletion oftmals zu klein, um bei zytogenetischen Untersuchungen mit Standard-Chromosomenbandenverfahren allein identifiziert zu werden (25). Mit FISH können einige atypische Deletionen nicht nachgewiesen werden, da sie sich nicht in Regionen befinden, welche durch die in klinischen Tests verwendete FISH-Sonden abgedeckt werden. Techniken, welche 22q11.2 Deletionen jeder Größe nachweisen können sind vergleichende genomische Array-Hybridisierung (aCGH), genomweite Mikroarrays und die Multiplex-Ligations-abhängige Sondenamplifikation (MLPA) (25) und Genomsequenzierung.

Während die Diagnose bei Patient*innen mit konnatalen Herzfehlern meist humangenetisch gestellt wird, werden viele Patient*innen ohne schwere konnatale Erkrankungen spät im Jugend- oder Erwachsenenalter oder aber gar nicht diagnostiziert. In der Folge werden rechtzeitige präventive oder therapeutische Interventionen nicht rechtzeitig eingeleitet, was sowohl individuelle als auch gesundheitsökonomische Nachteile mit sich bringt (24, 26, 27).

Es wurden in der Vergangenheit einige klinische Leitlinien für die Behandlung von Patient*innen mit 22q11.2DS veröffentlicht. Darunter die erste klinische Praxisleitlinie für den Umgang mit Patient*innen mit 22q11.2Del, welche 2011 veröffentlicht wurde (25). Diese beinhaltet vor allem die Behandlung und den Umgang mit jüngeren Patient*innen mit einer 22q11.2 Deletion. In 2015 wurde die erste klinische Leitlinie zur Behandlung von Erwachsenen mit 22q11.2Del veröffentlicht (28). In den darauffolgenden Jahren wurden zahlreiche neue Forschungsergebnisse veröffentlicht und es gab eine wachsende Anzahl von Erwachsenen mit 22q11.2Del (23). Dieser Anstieg kann in erster Linie auf die verbesserte Erkennung und klinische Versorgung von Kindern zurückzuführen sein (23). In Folge dessen wurden „Updated clinical practice recommendations“ als internationale Leitlinien für den Umgang mit Kinder als auch für Erwachsene mit 22q11.2Del im Jahr 2023 veröffentlicht (23, 4). Diese bestehenden Leitlinien basierten ihre Empfehlungen unter anderem auf Fallberichten. Mit der hier vorliegenden Leitlinie wurden erstmals Empfehlungen entsprechend des S3-Niveaus erarbeitet.

5.2 Schlüsselempfehlung

Folgende Schlüsselempfehlung wurde im Expertenkonsens abgestimmt und dient als Orientierung für die gesamte Leitlinie:

0.1	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 können sich unterschiedliche Organerkrankungen und Entwicklungsstörungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Lebens manifestieren. Deshalb können die in dieser Leitlinie ausgesprochenen Empfehlungen zu Zeitpunkten von Untersuchungen der Orientierung dienen und nicht für alle Organe einheitlich ausgesprochen werden. Bei neuauftretenden Symptomen oder Veränderungen von Symptomen oder Befunden im Verlauf sollen unabhängig von der Erstdiagnostik entsprechende Untersuchungen erfolgen.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrundtext/Begründung des Empfehlungsgrads:

Es handelt sich um eine Empfehlung im Expertenkonsens. Die Empfehlung beruht auf der Erfahrung der in Deutschland vorhandenen Spezialzentren. Die Berücksichtigung der/s individuellen Patient*in einschließlich der jeweiligen individuellen Syndromausprägung und vorliegenden Komorbiditäten ist bei dem oft hochkomplexen und hochvariablen 22q11.2DS von zentraler Relevanz. Nur dadurch kann eine bestmögliche Versorgung sichergestellt werden. Zudem führt die individualisierte Behandlung gesamthaft zu einer Ersparnis von Ressourcen. Der Nutzen der Empfehlung überwiegt potenzielle Schäden. Aus diesen Gründen wird die Empfehlung entsprechend des Empfehlungsgrades A vorgeschlagen.

5.3 Übergreifende Empfehlungen

Im Folgenden sind übergreifende Empfehlungen, welche im Expertenkonsens formuliert wurden für die Bereiche Interdisziplinarität, weitere betroffene Organsysteme, Transition sowie Prävention aufgeführt.

Interdisziplinarität

0.2	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Für die Versorgung von Patient*innen mit Diagnose Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 soll eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen medizinischen Fachbereichen erfolgen.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext/Begründung des Empfehlungsgrads:

Es handelt sich um eine Empfehlung im Expertenkonsens. 22q11.2DS führt in der Regel zu Erkrankungen mehrerer Organbereiche mit entsprechender Notwendigkeit der Versorgung durch mehrere medizinische Fachdisziplinen. Nur durch eine gelingende interdisziplinäre Zusammenarbeit kann eine bestmögliche Versorgung sichergestellt werden. Hierdurch wird zudem eine Ersparnis von Ressourcen ermöglicht. Der Nutzen der Empfehlung überwiegt potenzielle Schäden. Aus diesen Gründen wird die Empfehlung entsprechend des Empfehlungsgrades A vorgeschlagen.

Weitere gehäuft betroffene Organsysteme

9.1	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Patient*innen mit Diagnose Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 können gehäuft urogenitale, gastroenterologische und ophthalmologische Auffälligkeiten aufweisen, welche entsprechende Versorgung notwendig machen können. Entsprechendes Wissen um 22q11.2DS sollte in spezialisierten Einrichtungen (z. B. Spezialzentren, B-Zentren) und Netzwerken (z. B. Ithaca) unter Berücksichtigung der Komplexität der Erkrankung etabliert werden. Hierzu besteht Forschungsbedarf.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 8/8, 100 %	

Hintergrundtext/ Begründung des Empfehlungsgrads:

Es handelt sich um eine Empfehlung im Expertenkonsens. 22q11.2DS kann zu Erkrankungen in den genannten Organsystemen führen, mit entsprechender Notwendigkeit der Versorgung durch mehrere medizinische Fachdisziplinen. Durch die in der Empfehlung formulierten Maßnahmen wird in der Zukunft eine Verbesserung der Versorgung ermöglicht werden. Hierdurch wird voraussichtlich durch die Verhinderung von Folgemorbidität eine Ersparnis von Ressourcen ermöglicht. Der Nutzen der Empfehlung überwiegt potenzielle Schäden. Aus diesen Gründen wird die Empfehlung entsprechend des Empfehlungsgrades B vorgeschlagen.

Transition

0.3	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Jugendliche mit Diagnose Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 und ihre Familien sollen ca. 1 bis 1,5 Jahre vor der tatsächlich stattfindenden Transition auf den Transitionsprozess vorbereitet werden. Die Transition erfordert gemeinsame Termine von bisher behandelnder und in Zukunft behandelnder Institution.	
Grundlage	<u>Leitlinienadaptation:</u> - S3-Leitlinie Transition (186-001) (29): „Für den Transitionsprozess sollte ein individualisierter Transitionsplan erstellt werden, der die einzelnen Maßnahmen definiert und terminiert.“ Evidenzbasierte	

	Empfehlung, Evidenzklasse II, Empfehlungsgrad B, starker Konsens]; [„Das Angebot einer gemeinsamen Sprechstunde oder Fallbesprechung, an der Pädiater und weiterbehandelnder Erwachsenenmediziner beteiligt sind, kann erwogen werden.“ Evidenzbasierte Empfehlung, Evidenzklasse III, Empfehlungsgrad 0, starker Konsens].; [„Für ausführliche Transitionsgespräche in der Pädiatrie aber auch beim übernehmenden Arzt sollte ausreichend Zeit (verbunden mit entsprechender Vergütung) eingeplant werden.“ Empfehlung aufgrund Experten-Konsens, starker Konsens]. - S2k-Leitlinie Intelligenzminderung (028-042) (30): [„Jugendliche mit IM [Intelligenzminderung] und ihre Familien sollen ca. 1 bis 1,5 Jahre vor der tatsächlich stattfindenden Transition auf den Transitionsprozess vorbereitet werden. (...) Die Transition erfordert gemeinsame Termine von bisher behandelnder und in Zukunft behandelnder Institution.“ Empfehlung aufgrund Experten-Konsens, Konsensstärke 100 %)
	Konsensstärke: 8/8, 100 %

Hintergrundtext/Begründung des Empfehlungsgrads:

Es handelt sich um eine Empfehlung im Expertenkonsens. Die Transition stellt in der Versorgung von Patient*innen mit komplexen Erkrankungen wie 22q11.2DS eine besondere Herausforderung dar. Ein hoher Anteil von Jugendlichen mit besonderem Behandlungsbedarf verliert hier regelhaft Anschluss an die medizinische Spezialversorgung, was mit einer Zunahme an Morbidität einhergeht. Durch die in der Empfehlung formulierten Maßnahmen soll dies verhindert werden. Durch die Verhinderung von Folgemorbidität wird eine Ersparnis von Ressourcen ermöglicht. Der Nutzen der Empfehlung überwiegt potenzielle Schäden. Aus diesen Gründen wird die Empfehlung entsprechend des Empfehlungsgrades A vorgeschlagen. Im Kapitel zur Versorgung im Bereich Kardiologie wird weiter auf die Thematik eingegangen. Es erfolgte eine Leitlinienadaptation aus vorbestehenden Leitlinien (s. Empfehlungskasten), wobei hier die Empfehlung bei Intelligenzminderung auf die Betroffenen von 22q11.2DS übertragen wurde, welche nicht alle von Intelligenzminderung betroffen sind. Hintergrund ist die unbedingte Notwendigkeit eines umsichtigen Vorgehens aufgrund des komplexen chronischen Erkrankungsbildes mit regelhafter multipler Organbeteiligung.

Prävention

0.4	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	In Forschung und Versorgung sollen gezielte Interventionen zur Prävention von Komorbidität bei Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 entwickelt werden.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 8/8, 100 %	

Hintergrundtext/Begründung des Empfehlungsgrads:

Es handelt sich um eine Empfehlung im Expertenkonsens. Im Rahmen der Leitlinienentwicklung konnten bestehende Lücken in der bisher vorliegenden Evidenz zu Interventionen und Prävention identifiziert werden (s. auch Kapitel Forschungsfragen). Trotz der relativen Häufigkeit unter den seltenen Erkrankungen besteht ein weitgehendes Fehlen von gut erforschten spezifischen Interventionen in der Behandlung bei 22q11.2DS. Im Rahmen der Leitlinienentwicklung konnte zudem kein spezifisches Programm zur Prävention häufiger im Laufe des Lebens auftretender Erkrankungen bei 22q11.2DS gefunden werden. Desweiteren war – wie im Bereich der Erforschung seltener Erkrankungen häufig der Fall – die identifizierte Evidenz in vielen Fällen nach GRADE von als niedrig klassifizierter Qualität.

Begründet werden kann dies in den zahlreichen Herausforderungen der Erforschung seltener Erkrankungen. Zu nennen sind hier u. a. die Schwierigkeit der Rekrutierung größerer Stichproben wie sie insbesondere für randomisierte kontrollierte Studien zentral sind, ein limitierter Zugang zu pathophysiologischem Vorwissen zur Erstellung gezielter klinischer Studien, die Herausforderungen multizentrischer internationaler Forschung sowie der geringere Zugang zu Forschungsfinanzierung.

Die gezielte Weiterentwicklung von Forschung und Versorgung ist somit unerlässlich zur Schließung von Versorgungslücken und somit sowohl aus individueller Patient*innensicht als auch unter Public Health Aspekten von höchster Relevanz und Dringlichkeit.

Aus diesen Gründen wird die Empfehlung entsprechend des Empfehlungsgrades A vorgeschlagen.



5.4 Humangenetische Diagnostik

Das folgende Kapitel befasst sich mit den folgenden Schlüsselfragen:

Bei welchen Symptomen und wann sollte die Indikation für eine humangenetische Diagnostik durchgeführt werden?

Wann soll eine humangenetische Diagnostik bei Familienmitgliedern erfolgen?

Durch wen sollte die humangenetische Diagnostik erfolgen?

Welche Methoden sollen in der Diagnostik zur Anwendung kommen?

Welche Differentialdiagnosen sollen durchgeführt werden?

Wie soll die genetische Beratung gestaltet sein und wann soll sie durchgeführt werden?

1.1	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit klinischem Verdacht auf Deletionssyndrom 22q11.2 sollen diesbezüglich genetisch getestet werden. Mögliche Indikatoren für das Deletionssyndrom 22q11.2 sind insbesondere charakteristische faziale Morphologie (enge, leicht aufsteigende Lidachsen, tubuläre Nasenform, kurze Mundspalte, Mikrognathie, kleine Ohren mit überfalteter, kantiger Helix), angeborene, insbesondere konotrunkale Herzfehler, Immundefekte, Gaumenspalten oder velopharyngeale Insuffizienz, Hypoplasie des Musculus angularis oris (asymmetrisches Schreigesicht). Dies trifft insbesondere zu in Kombination mit: Kleinwuchs, Adipositas, Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung, Verhaltensstörungen (Autismus, ADHS), Schizophrenie.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Sehr viele unterschiedliche Gruppen mit dem Endpunkt „22q11.2Del unterschiedlichen Erkrankungen“: Studienqualität sehr niedrig (0; ⊕) bis niedrig ⊕⊕	<u>Evidenztabellen zu:</u> Kardiologie 22q11.2 als Outcome Psychiatrie 22q11.2 als Outcome Immunologie 22q11.2 als Outcome HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie 22q11.2 als Outcome MKG Abklärung Wachstum und Entwicklung 22q11.2 als Outcome	
	Konsensstärke: 11/13, 85 %	

1.2	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit klinischem Verdacht auf Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen diesbezüglich genetisch getestet werden. Mögliche Indikatoren für das Duplikationssyndrom 22q11.2 sind kardiovaskuläre, urogenitale, zerebrale oder ophthalmologische Anomalien, Gaumenspalten oder velopharyngeale Insuffizienz, pränatal erhöhte Nackentranspa-	

	renz. Dies trifft insbesondere zu in Kombination mit: Wachstumsstörungen, Entwicklungsverzögerung, Intelligenzmin- derung, Verhaltensstörungen (Autismus, ADHS) und fasia- len Anomalien.
<u>Qualität der Evidenz:</u> 22q11.2Dup bei angebore- nen Herzerkrankungen: sehr niedrig ⊕ 22q11.2Dup bei Schizo- phrenie: sehr niedrig (0) 22q11.2Dup bei Autismus: sehr niedrig ⊕ 22q11.2Dup bei ADHS: sehr niedrig ⊕ 22q11.2Dup bei Zwang: sehr niedrig (0) 22q11.2Dup bei Gaumen- spalten: sehr niedrig (0) 22q11.2Dup bei Entwick- lungsverzögerung: sehr niedrig (0) 22q11.2Dup bei Überge- wicht: sehr niedrig (0)	<u>Evidenztabelle zu:</u> Kardiologie 22q11 als Outcome Psychiatrie 22q11 als Outcome HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie 22q11 als Out- come Wachstum und Entwicklung 22q11 als Outcome <u>Weitere expertenbeigesteuerte Literatur:</u> 31, 32
	Konsensstärke: 11/13, 85 %

Hintergrundtext:

Allgemeines

Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) gibt die Rahmenbedingungen an, welche eingehalten werden müssen, um einen adäquaten Umgang mit den Patient*innen, sowie den erworbenen Daten zu sichern. Jede Person, bei der eine genetische Untersuchung durchgeführt wird, muss im Vorhinein in die genetische Untersuchung einwilligen und hat das Recht diese Ein- willigung jederzeit zu widerrufen. Das Recht auf Nichtwissen als grundlegendes Patienten- recht ist entsprechend der Gesetzeslage unbedingt zu berücksichtigen. Betroffene haben das Recht eine genetische Testung abzulehnen. Eine ausgewogene Darstellung der medizini- schen Konsequenzen bei Durchführung als auch bei Unterlassung der Analyse sowie Vor- und Nachteile beider Optionen sind Teil der Aufklärung vor einer genetischen Testung. Vor einer Einwilligung muss dem/der Patient*in unter anderem der Zweck, Art, Umfang und Aus- sagekraft der Untersuchung erklärt werden. Des Weiteren muss der zu testenden Person die Möglichkeit einer genetischen Beratung vor und nach dem Erhalten der Untersuchungsdaten gewährleistet werden. Wenn die Person nicht einwilligungsfähig ist, muss die Einwilligung von einem gesetzlichen Vertreter gegeben werden, welchem, für die Entscheidungsfindung, ebenfalls eine genetische Beratung angeboten werden muss. Im Allgemeinen soll diese Be- ratung ergebnisoffen und für den/die Patient*in und dessen Angehörigen verständlich geführt werden. Zudem müssen die wichtigsten Fragen für den/die Patient*in beantwortet werden, etwa zu den Folgen einer gesicherten oder ausbleibenden Diagnose für alle Lebensbereiche

der zu testenden Person. Das Angebot zur Unterstützung der betroffenen Person bei psychischer und physischer Belastung durch die Untersuchung und ihre Folgen sollte gegeben werden (33).

Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

In der systematischen Literaturrecherche wurden Primärstudien identifiziert, welche die Häufigkeit von 22q11.2DS in einer Gruppe von Patient*innen mit unterschiedlichen Erkrankungen berichteten. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Kardiologie

In der systematischen Literatursuche wurden insgesamt 40 Studien ausgewählt, die die Häufigkeit von 22q11.2DS in einer Gruppe von Patient*innen mit unterschiedlichen Herzerkrankungen untersuchten.

Angeborene Herzerkrankungen

Deletionssyndrom 22q11.2

20 Studien untersuchten die Prävalenz von 22q11.2Del in einer Gruppe von Patient*innen mit angeborenen Herzerkrankungen. In fast allen Studien wurde zur Diagnostik Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) eingesetzt (34–49). Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) wurde ebenfalls in einigen Studien (auch in Kombination mit anderen Diagnostikmethoden) verwendet (34, 50, 16, 51, 38, 52). Weitere eingesetzte Methoden zur Diagnostik waren: Chromosomale Mikroarray-Analyse (50, 51, 37), klinische Sequenzierung (50), Kapillarelektrophorese-Methoden (16), (hochauflösende) G-Band-Karyotypisierung (37, 41, 44, 45), CNVplex (CNV=Copy Number Variation) (51), PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriktionsfragmentlängenpolymorphismusanalyse) (38) sowie qPCR (40). In einer Population mit angeborenen Herzerkrankungen war die Diagnose 22q11.2Del in einer Spanne von 1,3 %–34,9 % zu beobachten.

Duplikationssyndrom 22q11.2

Drei Studien berichteten die Prävalenz von 22q11.2Dup in einer Gruppe von Patient*innen mit angeborenen Herzerkrankungen. Zur Diagnostik wurde FISH (34), MLPA (34, 51, 53), Chromosomen-Microarray-Analyse (51) und/oder CNVplex (51) verwendet. 22q11.2Dup konnte in einer Gruppe von Patient*innen mit angeborenen Herzerkrankungen in einer Spanne von 0,1 %–0,5 % beobachtet werden.

Konotrunkale Defekte

22q11.2 Deletionssyndrom

Es wurden insgesamt 14 Studien identifiziert, die die Prävalenz von 22q11.2Del in einer Gruppe von Patient*innen mit konotrunkalen Herzdefekten untersuchten. Zur Diagnostik wurde größtenteils FISH eingesetzt (54–65). Einzelne Studien nutzten zusätzlich MLPA (54, 56, 58, 51). Darüber hinaus kamen folgende diagnostische Methoden zum Einsatz: Mikroarray (55, 51), qPCR (55, 61, 66), CNVplex (51), Karyotypisierung (58), Genotyp Analyse (66) sowie Souther-Blot-Hybridisierung (63). In einer Population mit konotrunkalen Defekten lag die Prävalenz der Diagnose 22q11.2Del zwischen 2,7 %–41,2 %.

Fallot'sche Tetralogie

22q11.2 Deletionssyndrom

In der systematischen Literaturrecherche wurden 13 Studien gefunden, die die Prävalenz von 22q11.2Del in einer Gruppe von Patient*innen mit Fallot'scher Tetralogie untersuchten. Als Diagnostikmethode wurde FISH (56, 57, 67, 68, 62, 69, 63, 60), MLPA (51, 56, 52, 67, 70), Chromosomen-Microarray-Analysen (51), CNVplex (51), ein standardisierter Single Nucleotide Polymorphism (SNP)-Genotypisierungstest (68), konsekutive Homozygotiekartierung (68), Southern-Blot-Hybridisierung (63) oder eine HD7k-Sonde (71) eingesetzt. In einer Population mit Fallot'scher Tetralogie lag die Prävalenz der Diagnose 22q11.2Del bei 3,9 %– 15,9 %.

Verschiedene spezifische Herzfehler

Deletionssyndrom 22q11.2

Zwei Studien untersuchten die Prävalenz von 22q11.2Del in einer Gruppe von Patient*innen mit Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt. Zum Einsatz kamen Chromosomen-Microarray-Analyse und MLPA für 110 Proben, dann CNVplex für alle, um nach Chromosomenstörungen zu suchen (51), sowie FISH (60). Die Diagnose 22q11.2Del war in einer Spanne von 8,9 %– 12,6 % zu beobachten (51, 60).

Zwei Studien untersuchten die Prävalenz von 22q11.2Del in einer Gruppe von Patient*innen mit Ventrikelseptumdefekt. FISH oder MLPA wurden als Diagnostikmethoden eingesetzt. Die Diagnose 22q11.2Del war in einer Spanne von 6,9 %– 9,6 % zu beobachten (56, 72).

Die Studie von Peyvandi et al. (56) berichtete außerdem eine Prävalenz von 0,7 % für 22q11.2Del in einer Gruppe von Patient*innen mit rechtem Doppelauslassventrikel sowie eine Prävalenz von 0,4 % für 22q11.2Del bei Patient*innen mit Transposition der großen Arterien. Detailliertere Informationen sind in den Evidenztabelle(n) Kardiologie_22q11.2 outcome zu finden.

Psychische Gesundheit

In der systematischen Literatursuche wurden insgesamt 23 Studien ausgewählt, die die Häufigkeit von 22q11.2DS in einer Gruppe von Patient*innen mit unterschiedlichen psychischen Erkrankungen untersuchten.

Schizophrenie

Deletionssyndrom 22q11.2

Es wurden insgesamt 16 Studien identifiziert, die die Prävalenz von 22q11.2Del in einer Gruppe von Patient*innen mit Schizophrenie untersuchten. Verschiedene Diagnostikmethoden wurden hierfür eingesetzt: FISH (73–77), PCR (78–81, 77, 76, 82), Chromosomale Mikroarray-Analyse (CMA) (78), Agilent arrays (79), CNV Genotypisierung (83, 80), Illumina microarray (84, 80, 85), MLPA (86, 87), QuantiSNP (80), SNP (82), DNA genotyping (81), Genotypisierung von Einzel-Nukleotid-Polymorphismen (88), Mikrosatellitenmarker (82). In einer Studie zeigten die eingeschlossenen Patient*innen Schizophrenie und/oder Psychosen (82). In einer Population von Patient*innen mit Schizophrenie (und Psychosen) war die Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 in einer Spanne von 0,00 %– 3,97 % zu beobachten (abhängig von Gruppenzusammenstellung).

Duplikationssyndrom 22q11.2

Die Studie von Rees et al. (2014) untersuchte 6882 Patient*innen mit Schizophrenie mit Hilfe Illumina arrays mit dem Ziel, die Prävalenz von 22q11.2Dup zu definieren (89). Ein Nachweis für 22q11.2Dup wurde hierbei nicht festgestellt (89)

Autismusspektrumstörungen

Deletionssyndrom 22q11.2

Zwei Studien berichteten eine Prävalenzspanne von 0,00 % – 2,29 % für 22q11.2Del bei Patient*innen mit Autismus (90, 91). Xu et al. (2018) setzten CMA zur Diagnostik ein (90), während Ogilvie et al. (2000) FISH nutzen (91).

Duplikationssyndrom 22q11.2

Die Studie von Kushima et. al. (2018) sowie die Studie von Cai et. al. (2008) fanden eine Prävalenz von 0,45 % (79) sowie 0,72 % (92) für 22q11.2Dup in einer Gruppe von Patient*innen mit Autismus bzw. Autismus-Spektrum-Störung. Die Diagnostik wurde entweder mit agilent arrays und qPCR (79) oder FISH (92) gestellt.

ADHS

Deletionssyndrom 22q11.2

Die Studie von Gudmundson et al. (2019) berichtete eine Prävalenz von 0,14 % für das 22q11.2Del in einer Gruppe von 8883 Patient*innen mit ADHS. Zur Diagnostik wurden Illumina SNP arrays eingesetzt (93).

Duplikationssyndrom 22q11.2

Zwei Studien berichteten die Prävalenz von 22q11.2Dup in einer Gruppe von Patient*innen mit ADHS. Gudmundson et al. (2019) fand mit Hilfe von Illumina SNP arrays eine Prävalenz von 0,25 % für 22q11.2Dup (93). Ein vergleichbares Ergebnis von 0,33 % wurde in der Studie von Martin et al. (2020) mithilfe von Illumina arrays festgestellt (94).

Zwangsstörungen

Deletionssyndrom 22q11.2

Delorme et al. (2010) fand mit Hilfe MLPA kein Nachweis für 22q11.2Del bei 236 Patient*innen mit zwanghafter Verhaltensstörung (95).

Duplikationssyndrom 22q11.2

Die Studie fand ebenfalls kein Nachweis für 22q11.2Dup (95).

Detailliertere Informationen sind in den Evidenztabelle Psychiatrie_22q11.2 outcome zu finden.

Immunologie, Hämatologie und Onkologie

Deletionssyndrom 22q11.2

In der systematischen Literaturrecherche zu Immunologie wurden zwei Studien identifiziert, die die Prävalenz von 22q11.2Del in einer Gruppe von Patient*innen mit unterschiedlichen Immundefekten untersuchten. Westermann et al. (2021) schloss 154 Patient*innen mit autoimmuner Zytopenie ein, von denen 17 zusätzlich einen primären Immundefekt aufwiesen. FISH wurde bei allen durchgeführt. Insgesamt wurde 22q11.2Del bei 4,55 % diagnostiziert. Bei Patient*innen mit autoimmuner Zytopenie und primärem Immundefekt wurde 22q11.2Del

in 41,2 % der Fälle festgestellt. Bei 132 Personen mit autoimmuner Zytopenie ohne primären Immundefekt wurde 22q11.2Del nicht nachgewiesen (96). Die Studie von Liao, Kao, Chiang & Chen (2018) führte einen Quantitativer Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktionstest und MLPA bei 486 Neugeborenen mit TREC-Ergebnisse <90 Kopien/μL durch. In der Gruppe 1 (Neugeborenen mit TREC-Ergebnissen <90 Kopien/μL) wurde 22q11.2Del in 2,7 % festgestellt. In der Gruppe 2 (Neugeborene mit TREC-Ergebnissen <70 Kopien/μL) in 4,6 %, in der Gruppe 3 (Neugeborene mit TREC-Ergebnissen <50 Kopien/μL) in 6,8 % und in der Gruppe 4 (Neugeborene mit TREC-Ergebnissen <30 Kopien/μL) in 10,7 %. Es zeigte sich die Tendenz, dass je geringer die TREC-Level waren, desto höher der Anteil an 22q11.2Del (97). Insgesamt ließ sich die Diagnose 22q11.2Del in einer Spanne von 2,7 % – 41,2 % (abhängig von der Gruppenzusammenstellung) in einer Population mit unterschiedlichen Immundefekten beobachten.

22q11.2 Duplikationssyndrom

Zur Definition der Prävalenz von 22q11.2Dup in einer Gruppe von Patient*innen mit Immundefekten wurde keine Evidenz identifiziert.

In dem Bereich Hämatologie und Onkologie wurden keine Studien identifiziert, die die Prävalenz von 22q11.2DS in einer Gruppe von Patient*innen mit hämatologischen und/oder onkologischen Auffälligkeiten untersuchten.

Detailliertere Informationen sind in den Evidenztabelle Immuno_22q11_outcome zu finden.

HNO, MKG, Phoniatrie und Pädaudiologie

In den systematischen Literaturrecherchen in den Bereichen HNO und MKG sowie Phoniatrie und Pädaudiologie wurden insgesamt ein systematisches Review sowie 12 Primärstudien identifiziert, die die Prävalenz von 22q11.2DS in einer Gruppe von Patient*innen mit Auffälligkeiten im HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie-Bereich untersuchten. Außerdem wurden vier Primärstudien ausgewählt, die die Häufigkeit von Gesichtsdysmorphien in einer Gruppe von Patient*innen mit 22q11.2DS berichten. Diese Studien wurden ebenfalls im Kapitel zu Humangenetik berücksichtigt.

Gaumenspalte

Deletionssyndrom 22q11.2

Zwei systematische Reviews berichteten die Prävalenz von 22q11.2Del bei Patient*innen mit Gaumenspalte. Das systematische Review von Panamonta et al. (2016) integrierte 328 Patient*innen mit Gaumenspalte, die mittels FISH getestet wurden. Insgesamt wurde eine Prävalenz von 0,30 % für 22q11.2Del gefunden (98). Maarse et al. (2012) fand eine Prävalenz von 1,8 % für 22q11.2Del in einer Gruppe von Patient*innen mit Gaumenspalte. Dieses Ergebnis basierte jedoch auf nur einer von acht Studien, die im systematischen Review berücksichtigt wurden. In der Studie wurden 110 Personen mit Gaumenspalte anhand Array-basierter vergleichender genomischer Hybridisierung („Array-CGH“) untersucht (99).

Neben den zwei systematischen Reviews wurden fünf Primärstudien eingeschlossen, welche die Prävalenz von 22q11.2Del in einer Gruppe von Patient*innen mit Gaumenspalten untersuchten. In drei Studien wurde FISH durchgeführt (100–102), eine Studie nutzte MLPA (103) und eine weitere Studie PCR (104). Insgesamt wurde 22q11.2Del in 0 %–14,39 % bei Patient*innen mit einer Gaumenspalte beobachtet.

22q11.2 Duplikationssyndrom

Es wurde eine Studie gefunden, die die Prävalenz von 22q11.2Dup bei 169 Personen mit Gaumenspalte berichtete. Zur Diagnostik wurde MLPA eingesetzt. 22q11.2Dup trat in 0 % auf (103).

Gaumenanomalien

Deletionssyndrom 22q11.2

In der systematischen Literaturrecherche wurden vier Studien identifiziert, die Prävalenzen zu 22q11.2Del in einer Gruppe von Patient*innen mit Gaumenanomalien berichteten. Die Studie von Karempelis et al. (2020) führte FISH sowie Microarrays bei 234 Personen mit Pierre Robin Sequenz durch und fand eine Prävalenz von 0,4 % für 22q11.2Del (105). Vier weitere Studien schlossen Patient*innen mit Gaumenanomalien ein. Zur Diagnostik wurde MLPA (106, 107), G-Banding (108) oder FISH (108, 107) eingesetzt. Insgesamt wurde 22q11.2Del in einer Gruppe von Patient*innen mit Gaumenanomalien in 3,97 %–35 % festgestellt.

Duplikationssyndrom 22q11.2

Es wurde keine Studie gefunden, die die Prävalenz von 22q11.2Dup in einer Gruppe von Patient*innen mit Gaumenanomalien berichtete.

Velopharyngeale Insuffizienz

Deletionssyndrom 22q11.2

Die Studie von Boorman et al. (2001) untersuchte die Prävalenz von 22q11.2Del bei 144 Patient*innen mit velopharyngealer Insuffizienz. 22q11.2Del trat in 12,5 % auf (109).

Duplikationssyndrom 22q11.2

Es wurde keine Studie identifiziert, die die Prävalenz von 22q11.2Dup in einer Gruppe von Patient*innen mit velopharyngealer Insuffizienz berichtete.

Sprache

Deletionssyndrom 22q11.2

In der Studie von John et al. (2021) wurden 136 Personen mit Sprachproblemen eingeschlossen. In 33,82 % der untersuchten Patient*innen wurde die Diagnose 22q11.2Del festgestellt (110).

Duplikationssyndrom 22q11.2

Es wurde keine Studie gefunden, die die Prävalenz von 22q11.2Dup in einer Gruppe von Patient*innen mit Sprachproblemen berichtete.

Äußere Merkmale

Deletionssyndrom 22q11.2

In der systematischen Literaturrecherche wurden insgesamt vier Studien identifiziert, die die Prävalenz von äußeren Merkmalen bei Patient*innen mit 22q11.2Del untersuchten.

In der Studie von Campbell et al. wurden medizinische Akten von 1421 Patient*innen mit 22q11.2Del gesichtet und ausgewertet. Mikrogenie wurde in 16 % diagnostiziert (111). Dieselbe Studie fand außerdem eine Prävalenz von 16 % für Epikanthus-Falten. Eine geringere Prävalenz für Epikanthus-Falten wurde in der Studie von McDonald-McGinn et al. mit 250 Patient*innen identifiziert und betrug 3 % (112). Zwei Studien berichteten die Prävalenz von asymmetrischem Schreigesicht. Campbell et al. fand eine Prävalenz von 8 % (111), während

Pasick et al. eine Häufigkeit von 14 % berichtete (113). Dies wurde bei 836 Patient*innen anhand einer körperlichen Untersuchung erhoben (113). Gesichtsdysmorphien wurden in einer Studie von Poirsier et al. in 49,7 % von 688 Patient*innen mit 22q11.2Del festgestellt (114). Ebenfalls wurden Prävalenzen von Auffälligkeiten der Augenlider ermittelt: Es wurde eine Prävalenz von 41 % für eine Schwellung des oberen Lides errechnet sowie eine Prävalenz von 6 % für eine Schwellung des unteren Lides, des Weiteren wurde für Ptosis eine Prävalenz von 9 % gefunden (112). Campbell et al. berichteten eine Prävalenz von 42 % für sog. Schlupflider der Augen (eye hooding) (111).

Duplikationssyndrom 22q11.2

Es wurde keine Studie gefunden, die die Prävalenz von äußeren Merkmalen bei Patient*innen mit 22q11.2Dup berichtete.

Weitere in Studien berichtete Merkmale zur Vollständigkeit:

Die retrospektive Studie von Campbell et al. fand ebenfalls eine Prävalenz von 63 % für mindestens eine abnorme Ohrhelix, hinzu kommen noch Prävalenzen zu mindestens einem abstehenden Ohr von 26 %, mindestens einem nach hinten rotierten Ohr (10 %), mindestens einem tiefangesetzten Ohr (6 %), mindestens einem Ohranhängsel (2 %), mindestens einem Ohrgrübchen (0,7 %), kugelige Nasenspitze (64 %), hypoplastische Alae nasae (unterentwickelte Nasenflügel) (27 %), breiter Nasenrücken (13 %), antevertierte Nase (1 %), tiefliegende Augen (3 %), nach unten gebogene Mundwinkel (6 %) und dünnes Oberlippenrot (2018). Eine Prävalenz von 3 % für Distichiasis (Fehlbildung der Wimpern) konnte ebenfalls festgestellt werden (112).

Detailliertere Informationen sind in den Evidenztabelle HNO_MKG_Phoniatrie und Pädaudiologie 22q11.2 outcome sowie MKG_Abklärung zu finden.

Orthopädie

In dem Bereich Orthopädie wurden keine Studien gefunden, die die Prävalenz von 22q11.2DS in einer Gruppe von Patient*innen mit orthopädischen Auffälligkeiten untersuchten.

Wachstum und Entwicklung

In der systematischen Literatursuche wurden insgesamt 12 Studien ausgewählt, die die Häufigkeit von 22q11.2DS in einer Gruppe von Patient*innen mit unterschiedlichen Erkrankungen im Bereich Wachstum und Entwicklung untersuchten.

Entwicklungsverzögerungen und Intellektuelle Behinderung

Deletionssyndrom 22q11.2

Acht Studien überprüften die Prävalenz von 22q11.2Del in einer Gruppe von Personen mit kognitiver Entwicklungsverzögerung und/oder intellektueller Behinderung. Saugier-Weber et al. untersuchte 153 Patient*innen mit geistiger Entwicklungsverzögerung und Gesichtsdysmorphien sowie 140 Patient*innen mit geistiger Entwicklungsverzögerung und Verhaltensstörung (115). In der Studie von Rauch et al. wurde eine Gendiagnostik bei 600 Patient*innen mit Entwicklungsverzögerung in einem zytogenetischen Labor durchgeführt sowie bei 570 Patient*innen mit Entwicklungsverzögerungen in einer genetischen Klinik (116). Sechs weitere Studien

hatten Patient*innen mit Entwicklungsverzögerungen und/ oder intellektuelle Behinderung als Studienpopulation (117–122). In allen Studien wurde folgende Diagnostikmethoden eingesetzt: MLPA (117–120, 122), Array-CGH (121), Sequenzierung des klinischen-relevanten Exons (CES) (122), Quantitative Multiplex PCR of Short fluorescent Fragments (QMPSF) (115), FISH (115, 116). Insgesamt war die Diagnose 22q11.2Del bei Patient*innen mit Entwicklungsverzögerungen und/oder intellektueller Behinderung in einer Spanne von 0,00 %–2,46 % zu beobachten (abhängig von der Gruppenzusammenstellung).

Duplikationssyndrom 22q11.2

Vier Studien berichteten die Prävalenz von 22q11.2Dup in einer Gruppe mit geistiger Behinderung und/oder Entwicklungsverzögerungen. Ceylan et al. fand eine Prävalenz von 2,42 % unter Einsatz von MLPA und CMA (123). Geringere Prävalenzen für 22q11.2Del wurden von Lee et al. unter Einsatz von vergleichender genomischer Hybridisierungsarrays (aCGH) (1,05 %) (121), Zhang et al. unter Einsatz von MLPA (0,25 %) (118) sowie Dong et al. unter Einsatz von CES, qPCR sowie MLPA (0,28 %) berichtet (122).

Minderwuchs

Deletionssyndrom 22q11.2

Die Studie von Homma et al. führte bei 229 Personen mit Minderwuchs eine CMA durch und diagnostizierte 22q11.2Del in 1,75 % (124).

Duplikationssyndrom 22q11.2

Es wurde keine Studie gefunden, die die Prävalenz von 22q11.2Dup in einer Gruppe von Patient*innen mit Minderwuchs berichtete.

Übergewicht/Adipositas

Deletionssyndrom 22q11.2

Zwei Studien berichteten die Prävalenz von 22q11.2Del in einer Gruppe von Patient*innen mit Übergewicht. D'Angelo et al. berichtete eine Prävalenz von 3 % für 22q11.2DI bei Patient*innen mit Übergewicht. Zur Diagnostik wurde CMA durchgeführt (125). Eine etwas geringere Prävalenz von 1,48 % für 22q11.2Del wurde in einer anderen Studie von D'Angelo et al. berichtet. Zum Einsatz kam hier MLPA und CMA (126).

Duplikationssyndrom 22q11.2

Beide Studien von D'Angelo et al. berichteten die Prävalenz von 22q11.2Dup in einer Gruppe von Patient*innen mit Übergewicht. 22q11.2Dup konnte in einer Spanne von 0,30 %–0,36 % festgestellt werden (125, 126).

Detailliertere Informationen sind in den Evidenztabelle W&E_22q11.2 outcome zu finden.

Endokrinologie

In dem Bereich Endokrinologie wurden keine Studien gefunden, die die Prävalenz von 22q11.2DS in einer Gruppe von Patient*innen mit endokrinologischen Auffälligkeiten untersuchten.

Neben der hier dargestellten Literatur wurde die Breite der Symptomatik bei 22q11.2Dup durch das retrospektive Review von Bartik et al., welches 42 Patient*innen mit 22q11.2 Duplikationssyndrom untersucht, dargestellt. Sie fanden in ihrer Kohorte angeborene Herzerkrankungen (16/38), neurologische Entwicklungsverzögerungen (23/32), Sprachverzögerungen (22/32), ADHS (8/34), Autismus (5/34), Schwerhörigkeit (4/38) und Krampfanfälle (3/24) (31). In der

Studie von Mary et al. wurden Daten aus der Untersuchung von 9 Föten sowie 3 Säuglingen, welche kurz nach der Geburt verstorben waren, analysiert. Es wurden u. a. eine erhöhte Nackentransparenz (3/6), kardiovaskuläre Anomalien (4/5), Mikrozephalie (1/6) und skelettale Anomalien (1/6) gefunden (32).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das Risk of Bias (RoB) war für den Endpunkt „22q11.2Del bei Patient*innen mit angeborenen Herzerkrankungen“ sowie „22q11.2Dup bei Patient*innen mit angeborenen Herzerkrankungen“ gering bis moderat. Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse und Indirektheit hinsichtlich der Stichprobe, war die Studienqualität nach GRADE sehr niedrig (0, ⊕). Die Studie bezüglich des Endpunktes „22q11.2Del bei Patient*innen mit konotrunkalen Defekten“ zeigten ein geringes bis moderates RoB. Da die Ergebnisse inkonsistent waren resultierte die Evidenzbewertung nach GRADE in einer sehr niedrigen Studienqualität (0). Studien, die die Prävalenz von 22q11.2Del bei Personen mit Fallot'scher Tetralogie berichteten, zeigten ebenfalls ein geringes bis moderates RoB. Die Studienqualität nach GRADE war aufgrund ungenauer Stichprobenbeschreibung sehr niedrig (⊕). Die Studien, die die Prävalenz von 22q11.2Del bei Personen mit Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, rechter Doppelauslassventrikel und Transposition der großen Arterien untersuchten, zeigten alle ein moderates RoB. Die Evidenzbewertung nach GRADE ergab eine sehr niedrigen Studienqualität (0). Das RoB war für den Endpunkt „22q11.2Del bei Patient*innen mit Schizophrenie“ gering bis moderat. Aufgrund der Indirektheit der Studienpopulationen war die Studienqualität nach GRADE sehr niedrig (⊕). Hinsichtlich „22q11.2Dup bei Patient*innen mit Schizophrenie“ wurde ein geringes RoB festgestellt, aufgrund fehlender Präzision ergab sich aber auch eine sehr niedrige Studienqualität (0) bei diesem Endpunkt. Die Studien, welche die Prävalenz von 22q11.2Del bei Personen mit Autismus berichteten, zeigte ein geringes bis moderates RoB, was nach GRADE zu einer sehr niedrigen Studienqualität (0) führte. Die Studien, die die Prävalenz von 22q11.2Dup bei Personen mit Autismus berichteten, zeigten ein geringes-moderates RoB. Aufgrund indirekter Evidenz resultierte daraus eine sehr niedrige Studienqualität (0) für den beschriebenen Endpunkt. Dies wurde ebenfalls für den Endpunkt „22q11.2Dup bei Personen mit ADHS“ (⊕). festgestellt. Eine sehr niedrige Studienqualität (0) war bei den Studien zum Endpunkt „22q11.2Del bei Patient*innen mit ADHS“ aufgrund fehlender Präzision sowie Indirektheit zu beobachten, wobei das RoB hier gering war. Die Studien, welche die Prävalenz von 22q11.2Del und 22q11.2Dup bei Personen mit Zwangsstörung untersuchte, zeigten ein moderates RoB. Aufgrund fehlender Präzision und Indirektheit ergab sich eine sehr niedrige Studienqualität (0).

Beide immunologische Studien zeigten ein geringes RoB. Da die Studien jedoch unterschiedliche Vergleichsgruppen aufwiesen mit breiten Ergebnissen und indirekte Evidenz verwendet wurde, führte die Bewertung nach GRADE zu einer sehr niedrigen Studienqualität (0).

Die eingeschlossenen systematischen Reviews im Bereich HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie zeigten ein hohes RoB und eine kritisch niedrige Studienqualität laut AMSTAR-2 auf. Die Evidenzbewertung nach GRADE führte zu einer sehr niedrigen Studienqualität (0; 0). Das Rob war für den Endpunkt „22q11.2Del bei Patient*innen mit Gaumenspalte“ gering. Aufgrund unterschiedlicher Prävalenzen, Indirektheit sowie fehlender Präzision war die Studienqualität nach GRADE sehr niedrig (0). Die Studie, welche die Prävalenz von 22q11.2Del bei Personen

mit Pierre Robin Sequence berichtete, zeigte ein geringes RoB. Da jedoch nur eine Studie gefunden wurde sowie diese auf indirekter Evidenz basierte, war die Studienqualität nach GRADE sehr niedrig (0). Das RoB der Studien, die 22q11.2Del bei Personen mit Gaumenanomalien berichteten, war gering bis moderat. Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse sowie Indirektheit resultierte die Evidenzbewertung nach GRADE in einer sehr niedrigen Studienqualität (0). Das RoB war für den Endpunkt „22q11.2Del bei Patient*innen velopharyngealer Insuffizienz“ gering. Da jedoch nur eine Studie eingeschlossen werden konnte und indirekte Evidenz verwendet wurde, war die Studienqualität nach GRADE sehr niedrig (0). Die Studie, welche die Prävalenz von 22q11.2Del bei Personen mit Sprachproblemen berichtete, zeigte ein geringes RoB. Aufgrund fehlender Präzision sowie Indirektheit, war die Studienqualität nach GRADE sehr niedrig (0). Das RoB war für den Endpunkt „22q11.2Dup bei Patient*innen mit Gaumenspalte“ moderat. Aufgrund des RoB sowie fehlender Präzision sowie Indirektheit ergab die Evidenzbewertung nach GRADE eine sehr niedrige Studienqualität (0).

Die Studien, welche äußere Merkmale bei Patient*innen mit 22q11.2Del berichteten, zeigten ein geringes bis moderates RoB. Die Bewertung nach GRADE ergab eine sehr niedrige Studienqualität für alle Endpunkte (Mikrogenie 0, Epikanthus-Falten 0, asymmetrisches Schreigesicht 0, Gesichtsdysmorphien 0, Herabhängen der Augenlider 0).

Das RoB der Studien, die die Prävalenz von 22q11.2Del bei Personen mit Entwicklungsverzögerung und/oder intellektueller Behinderung berichteten, ist gering bis moderat, mit einer Tendenz zu moderat. Aufgrund dessen sowie unterschiedlicher Ausgangsgruppen ergab sich eine sehr niedrige Studienqualität (0) nach GRADE. Das RoB war für den Endpunkt „22q11.2Dup bei Patient*innen mit geistiger Behinderung und/oder Entwicklungsverzögerungen“ gering bis moderat. Aufgrund der Indirektheit hinsichtlich der Studienpopulation ergab sich eine sehr niedrige Studienqualität (⊕) nach GRADE. Die Studie, welche 22q11.2Del bei Kleinwüchsigkeit berichtet, zeigt ein geringes RoB auf. Aufgrund fehlender Präzision ergab sich jedoch eine sehr niedrige Studienqualität (0) nach GRADE. Das RoB beider Studien mit den Endpunkten „22q11.2Del“ und „22q11.2Dup“ in einer Gruppe von Patient*innen mit Übergewicht ist gering. Da jedoch nur zwei Studien eingeschlossen werden konnten und diese indirekte Evidenz darstellen, ergab sich eine sehr niedrige Studienqualität (0) nach GRADE.

Aufgrund der Relevanz einer korrekten und frühzeitigen Diagnosestellung wurde die Empfehlung trotz einer größtenteils niedrigen Studienqualität mit einem Empfehlungsgrad A vergeben. Hierbei wurde insbesondere berücksichtigt, dass eine frühzeitige Diagnose die systematische Abklärung auf die Beteiligung der einzelnen Organsysteme ermöglicht und so Folgemorbidität verhindert bzw. gelindert werden kann. Die frühzeitige Diagnose ist auch aus Betroffenen­sicht von hoher Relevanz. Der zu erwartende Schaden ist verglichen mit dem Nutzen gering. Das Gendiagnostikgesetz gibt hierzu zum Teil ergänzende Informationen (s. dazu auch entsprechende Empfehlung).

1.3	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Bei starkem klinischem Verdacht kann eine gezielte Testung mittels MLPA oder FISH-Analyse durchgeführt werden.	

	Bei weniger starkem klinischen Verdacht kann ein genomweites Analyseverfahren effizienter sein. Hier kommen insbesondere chromosomale Mikroarray-Analysen oder Kopienzahlanalysen aus Next-Generation-Sequenzierdaten in Frage.
<u>Qualität der Evidenz:</u> Sensitivität: aCGH: sehr niedrig ⊕ Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA): sehr niedrig (0) CNVplex: sehr niedrig ⊕ Pyrosequencing: sehr niedrig ⊕ competitive fluorescent multiplex STR (single tandem repeat) polymorphism assay (CFMSA): sehr niedrig ⊕ multiplex fluorescent PCR (M-PCR): sehr niedrig ⊕ Single Nucleotide Polymorphism-Based Assay (SNP): sehr niedrig ⊕ PCR: sehr niedrig (0) Spezifität: aCGH: sehr niedrig ⊕ CNVplex: sehr niedrig ⊕ Pyrosequencing: sehr niedrig ⊕ Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) Pyrosequencing: sehr niedrig ⊕ PCR: sehr niedrig (0)	<u>Evidenztabelle zu:</u> Abklärung Sensitivität und Spezifität von Tests MKG Abklärung Kardiologie 22q11.2 als Outcome Immunologie 22q11.2 als Outcome HNO/MKG/ Phoniatrie und Pädaudiologie 22q11.2 als Outcome Wachstum und Entwicklung 22q11.2 als Outcome Psychiatrie 22q11.2 als Outcome
	Konsensstärke: 10/10, 100 %

Hintergrundtext:

MLPA ist eine PCR-basierende Technik, um Veränderungen in der Gendosierung, beispielsweise Deletionen oder Duplikationen, nachzuweisen. Es werden in einer Multiplex-Reaktion mehrere zweigeteilte Sonden benötigt, welche an den zu untersuchenden Abschnitt binden. Wenn die Sondenteile direkt nebeneinander in der zu untersuchenden Desoxyribonukleinsäure (DNA) binden können, können sie ligiert werden und die Stelle durch eine PCR amplifiziert werden. Die amplifizierte DNA kann danach durch eine Fragmentauftrennung semiquantitativ analysiert werden. Die MLPA-Analyse bietet den Vorteil, dass sie die Deletionsgröße

genauer bestimmen und so insbesondere zwischen der typischen ca. 2.5-3 Mbp großen Deletion zwischen den Low-Copy-Repeats A und D und den ca. 1.5-2 Mbp großen proximalen Deletionen unterscheiden kann. Ferner können die handelsüblichen MLPA-Kits im Gegensatz zur FISH-Analyse mit einer Sonde auch zentrale und atypische distale Deletionen erkennen. Zudem ist der Nachweis von Duplikationen mittels FISH-Analyse schwieriger als mittels MLPA. Mit der FISH-Analyse können jedoch niedriggradige Mosaik-Befunde leichter erkannt und quantifiziert werden.

In der Pilotstudie von Sorensen et al. wurde ein neues MLPA-Design vorgestellt, welches eine geringere DNA-Konzentration, als die herkömmliche Methode, benötigt. Neun Patient*innen, welche eine mit FISH bestätigte 22q11.2 Deletion haben sowie 101 Kontrollpersonen wurden getestet. Von den Patient*innen mit einer 22q11.2Del wurde die DNA mithilfe eines dried blood spot sample (DBSS) extrahiert. Bei einer Standard-MLPA-Analyse würde die begrenzte DNA-Menge, die durch eine DBSS extrahiert wird, nicht ausreichen. Das neuartige Design hat alle Patient*innen mit einer Deletion positiv eingestuft sowie die Kontrollen negativ. Dadurch ergibt sich für das neuartige MLPA-Design eine Spezifität und Sensitivität von 100 % (127).

Stachon et al. veröffentlichte eine Kohortenstudie, in welcher MLPA und FISH verglichen wurde. Mit FISH kann die Mehrzahl von 22q11.2 Deletionen, jedoch nicht Deletionen, welche proximal oder distal der FISH-Sonde liegen, ermittelt werden. Außerdem wird keine Informationen über die Länge der Deletion gegeben. Es wurden 63 Patient*innen mit klinischen Auffälligkeiten für eine 22q11.2 Deletion, sowie 40 Kontrollpersonen getestet. Das Ergebnis der FISH-Analyse war in 51 der 63 Patient*innen positiv. Mit der MLPA wurde ein positives Ergebnis in 53 der 63 Patient*innen nachgewiesen. Alle Kontrollen zeigten ein negatives Ergebnis (128). In dem direkten Vergleich dieser Studie weist MLPA eine höhere Sensitivität als FISH auf.

Vorstman et al. hat in seiner Studie 62 Proben, welche verschiedenste Veränderungen aufweisen, untersucht. Darunter waren typische 22q11.2 Deletionen, verschiedene atypische Deletionen, Duplikationen sowie auch Trisomien und Tetrasomien und unbalancierte Translokationen. Ebenfalls wurden 101 Kontrollproben mit einer MLPA untersucht. Alle Veränderungen wurden von der MLPA detektiert. In der Studie konnte eine Spezifität von 99 % und eine Sensitivität von 95 % festgestellt werden (129).

In der Studie von Yang et al. wurden drei unterschiedliche auf PCR-basierende Screening-Techniken an 17 Patient*innen mit einer 22q11.2 Deletion und 300 Kontrollen getestet. Die drei Techniken waren: multiplex PCR (M-PCR), multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) und competitive fluorescent multiplex STRP assay (CFMSA). Bei allen Techniken wurden die 17 Patient*innen mit der 22q11.2 Deletion detektiert, daraus schlussfolgert sich eine Sensitivität von 100 % für alle Techniken (130). Jedoch wies der kompetitive Fluoreszenz-Multiplex-STRP-Assay die geringste Wahrscheinlichkeit von gleichzeitigen falsch-positiven Signalen, durch zwei benachbarte Sonden in einer genomischen Region auf. Ebenfalls ist es ein relativ schnelles und kostengünstiges Verfahren, um die Deletion von 22q11.2 bei Patienten mit mehreren leichten Symptomen nachzuweisen. Im Gegensatz dazu ist die Multiplex-PCR, eine sich rasch entwickelnde und kostengünstige Technik und ermöglicht den Nachweis von atypischen Deletionen.

In der systematischen Literaturrecherche wurden weitere Publikationen mit anderen Methoden für eine Testung auf 22q11.2Del identifiziert. Die gefundenen Methoden beinhalteten Mikroarray-basierte comparative genomische Hybridisierung (Array-CGH; aCGH), Pyrosequenzierung, CNVplex, Einzelnukleotid-Polymorphismus basierender Assay (SNP) und PCR.

ACGH ist für die Untersuchung von Deletionen und Duplikationen effizienter als PCR-basierte Techniken. Bei aCGH können mehrere genomische Positionen gleichzeitig untersucht werden, ebenfalls werden kleine Deletionen oder Insertionen erkannt. Es wurden zwei Studien gefunden, die sich mit dem aCGH auseinandersetzen. In der Kohortenstudie von Toktuyasu et al. wurden die Sensitivität und Spezifität von aCGH gezeigt (131), während bei Bahamat et al. aCGH mit anderen Methoden verglichen wurde (132). Toktuyasu et al. (2007) testete 44 Patient*innen mit 22q11.2 Phänotypen mit aCGH. Dabei wurden alle Patient*innen, die in der Studie zuvor mit 22q11.2 diagnostiziert wurden, ebenfalls positiv getestet. Die Sensitivität sowie die Spezifität für aCGH erreicht in der Studie 100 % (131). In der Studie von Bahamat et al. (2018) wurden 30 Patient*innen mit Symptomen, die auf eine 22q11.2 Deletion hinweisen können getestet. Es wurden G-Bänderung, FISH und array CGH als drei unterschiedliche Techniken verwendet. Mit der G-Bänderung konnte eine Person positiv auf 22q11.2Del getestet werden. FISH detektierte bei zwei Patienten eine 22q11.2 Deletion und aCGH detektierte acht 22q11.2 Deletionen. Dadurch ist die Detektionskapazität von aCGH in dieser Studie mindestens viermal höher als die anderer Methoden (132). Obwohl in dieser Publikation nicht auf die Deletionsgrößen und -lagen der mittels array-CGH detektierten Deletionen eingegangen wird, ist aus den Abbildungen ersichtlich, dass es sich bei der dargestellten Deletion, welche nur mittels array-CGH detektiert wurde, um eine atypische, vermutlich „zentrale“ Deletion handelt, was die Diskrepanz zu den FISH-Ergebnissen gut erklärt.

Koontz et al. wollten einen Assay entwickeln, welcher leicht zu sammelnde Proben wie Wangenabstriche und Trockenblutkarten benutzen kann. In der Studie wurden 20 Patient*innen mit bestätigter 22q11.2 Deletion analysiert, sowie 180 Kontrollen, mit einem Pyrosequenzierungsansatz. Bei der Pyrosequenzierung wird, nachdem das Desoxynukleosidtriphosphat in den wachsenden Strang eingebaut wurde, Pyrophosphat abgespalten. Durch die darauffolgende Reaktionskaskade wird die Lichtemission quantifiziert. In der Studie betrug die Sensitivität und Spezifität für Pyrosequenzierung 100 %. Ebenfalls zeigte die Studie, dass für diesen Ansatz schon sehr geringe Mengen an DNA (1 ng) ausreichend waren (133).

In der Studie von Zhang et al. wird eine neue Technik zur Detektion von Kopienzahl-Varianten (CNV) vorgestellt. Die Technik heißt CNVplex und ist eine modifizierte Form der MLPA. Bei dieser wurden ein Ligationsverlängerungssystem und vier universelle Primer-Sets eingeführt, die die Synthese von Sonden vereinfachten und die Flexibilität des Experiments erheblich verbesserten. In der Studie wurden 110 Patient*innen getestet, neun von ihnen wurden zuvor durch CMA und MLPA positiv auf 22q11 CNV getestet. CNVplex hat alle neun Patient*innen als positiv bewertet und die verbleibenden 101 korrekt als negativ detektiert. Dadurch ergibt sich eine Sensitivität von 100 % für den CNVplex (51).

Funke et al. haben eine Studie veröffentlicht, in der sie ihren neuartigen, hochauflösenden Test zur Genotypisierung von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) vorstellten. Dieser soll bei der Erkennung von 22q11-Deletionen verwendet werden. Zur Validierung verwendeten sie 77 Patient*innen mit einer 22q11.2 Deletion. Eine vorherige FISH-Analyse fand eine Deletion in 69 der 77 Patient*innen. Die restlichen 8 trugen laut FISH keine Deletion. SNP detektierte alle Deletionen korrekt. Aus der Studie konnte somit eine Sensitivität von 100 % gefolgert werden (134).

Driscoll et al. stellten einen PCR-Assay vor, welcher die Wahrscheinlichkeit für eine 22q11.2 Deletion anhand der Homozygotie von aufeinanderfolgenden Markern in der DiGeorge-Chromosomenregion ermittelt. In der Studie wurden 105 Patient*innen mit Herzerkrankungen, von denen 15 eine 22q11.2 Deletion aufwiesen, untersucht. Es ergab sich eine Sensitivität von

76.9 %–100 % und eine Spezifität von 84.8 %–97.8 % für den PCR-Assay. Je nachdem wie viele STRP genutzt werden, weicht die Sensitivität ab (135).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die dargestellten Studien zeigen eine sehr niedrige Studienqualität (0, ⊕) nach GRADE hinsichtlich der Endpunkte „Sensitivität“ und „Spezifität“ auf. Da erfahrungsgemäß die Diagnose-rate nach gezielter Testung stark von der klinischen Erfahrung des Auftraggebers abhängt und es zudem keine qualitativ hochwertigen Studien zum direkten Vergleich der Effizienz einer gezielten versus einer genomweiten Testung gibt, wurde der Empfehlungsgrad für das Test-verfahren mit 0 angesetzt.

1.4	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Patient*innen mit Diagnose Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen bei ungewöhnlicher Symptomatik eine zusätzliche ge-netische Testung erhalten.	
Grundlage	<u>Leitlinienadoption:</u> - Updated Guidelines (23, 4) [„If atypical features are noted, targeted or exome/genome sequencing should be considered to identify single nucleotide variants or small CNVs on the remaining intact allele.“] - S1-Leitlinie Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatzver-fahren der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation Sequencing (078-016) (136): [„Eine vollständige Bewertung aller im Hinblick auf den Untersuchungsauftrag und/oder die klinische Fragestellung zu berücksichtigenden Varianten sollte sichergestellt sein, auch wenn bereits eine Variante identifiziert wurde, die den Phänotyp (weitgehend) erklärt.“ Handlungsempfehlungen von Expertengruppen (S1), Konsensfindung in einem informellen Verfahren]	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext:

Je nach Symptomatik kommen von der Region 22q11.2 unabhängige zusätzliche Krankheiten in Frage, sowie auch durch die Deletion 22q11.2 homozygotierte rezessive Mutationen der verbleibenden Genabschnitte. In der Region lokalisierte etablierte rezessive Krankheitsgene sind *PRODH* (type I hyperprolinemia), *SLC25A1* (combined D-2- and L-2-hydroxyglutaric aci-duria), *GP1BB* (Bernard–Soulier Syndrom), *SCARF2* (Van den Ende–Gupta Syndrom), *SNAP29* (cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis and palmoplantar keratoderma Syn-drom), *LZTR1* (Noonan-Syndrom), *CDC45* (craniosynostosis cleft lip/palate gastrointestinal and genitourinary Syndrom und Meier-Gorlin Syndrom) und *TANGO2* (metabolic crisis with encephalopathy, rhabdomyolysis, cardiac arrhythmia, neurodegeneration, and sudden death) (4, 1).

In der Leitlinie „Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatzverfahren der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation Sequencing“ (136), wird auf die Vorteile einer Hochdurch-satz-basierten Untersuchung eingegangen. Durch eine Hochdurchsatz-basierte Untersuchung

können in einem Testansatz eine parallele Testung verschiedener Gene stattfinden, was vor allem bei Patient*innen mit schwacher oder ungewöhnlicher Symptomatik vorteilhaft ist. Das Verfahren ist besonders hilfreich bei heterogenen Krankheitsbildern, da dort nicht nur ein Gen als Ursache eines Phänotyps in Frage kommt, sondern verschiedene Gene eine Rolle spielen können. Ebenfalls sinnvoll ist es die Eltern von Patient*innen zu testen, da diese dazu beitragen können die Aufklärungsquote zu erhöhen.

In der Veröffentlichung von Bedeschi et al. wird ein Fall präsentiert bei dem das Betroffene Kind an dem Van-den-Ende-Gupta-Syndrom, aufgrund von Compound-Heterozygotie, erkrankt ist. Die Compound-Heterozygotie ist auf eine 22q11.2 Mikrodeletion in Kombination mit einer hemizygoten *SCARF2* Spleißstellenmutation zurückzuführen. Die Symptome in diesem Fall waren nicht typisch für das DiGeorge-Syndrom. Unter den Symptomen waren Mikrostomie, Blepharophimose, unilaterale Mikrophthalmie, Campto-Arachnodaktylie und Klumpfüsse sowie Kontrakturen von Knien und Ellenbogen (137). Dieser Fall zeigt, dass auch bei ungewöhnlicher Symptomatik ein Test auf eine 22q11.2 Deletion sinnvoll sein kann.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Der Empfehlungsgrad A beruht auf den gesetzlichen Vorgaben.

1.5	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Patient*innen mit Diagnose Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 bzw. deren Eltern muss eine genetische Beratung angeboten werden (siehe Gendiagnostikgesetz). Hierbei sollen Krankheitsverlauf, Krankheitsmanagement und Wiederholungsrisiko besprochen werden. Den Eltern soll eine genetische Testung der Region 22q11.2 angeboten werden, auch wenn diese klinisch unauffällig scheinen.	
Grundlage	<u>Leitlinienadoption/Gesetzliche Grundlage:</u> - S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung (078-015) (138) [„Genetische Informationen können erhebliche Bedeutung für die gesundheitliche Vorsorge und Therapie, für die individuelle Lebensplanung und insbesondere für reproduktive Entscheidungen erlangen. Diese können nicht nur die Patienten selbst, sondern auch deren Partner bzw. Familienangehörige betreffen. (...) Deshalb kommt einer Beratung über genetische Merkmale, medizinische Befunde und Erkrankungswahrscheinlichkeiten sowie der Beratung vor und nach genetischen Untersuchungen eine besondere Bedeutung zu. (...) Die genetische Beratung soll einem Einzelnen, einem Paar oder einer Familie helfen, medizinisch-genetische Fakten zu verstehen, Entscheidungsalternativen zu bedenken und so informierte, eigenständige und tragfähige Entscheidungen zu treffen, insbesondere bezüglich der Inanspruchnahme einer genetischen Untersuchung.“ Empfehlung im Experten-Konsens, starker Konsens] - Updated Guidelines (23, 4) [“Reproductive counseling will include discussions regarding prenatal screening/definitive testing options. Affected individuals, both males and females, have a 50 % chance of	

	having a child with 22q11.2DS in each pregnancy. In addition to care recommendations, as for any newly diagnosed individual, risk of transmission and variable expressivity are key discussion points. Available reproductive options including prenatal screening and pre-conception options such as preimplantation genetic diagnostics using in vitro fertilization should also be reviewed.”] - Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG) (33)
	Konsensstärke: 10/10, 100 %

Hintergrundtext:

Den Eltern muss eine genetische Beratung angeboten werden, da eine hohe klinische Variabilität besteht und die Eltern aufgrund einer Mosaik-Aberration asymptomatisch sein können. Da in ca. 10 % der Fälle die Deletion auch bei einem Elternteil gefunden wird (4), kann die Testung der Eltern mittels FISH, MLPA oder genomweiten Kopienzahl-Analyseverfahren erfolgen. Die FISH-Analyse an Metaphasechromosomen bietet bei der Elternuntersuchung jedoch den Vorteil einerseits niedrig-gradige Mosaik besser erkennen und quantifizieren zu können und andererseits auch den seltenen Fall einer balancierten Insertion bzw. Translokation erkennen zu können (139).

Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) bestimmt die Voraussetzung für genetische Untersuchungen und den rechtlichen Umgang mit den erworbenen Daten, sowie den Umgang mit den getesteten Personen und deren genetischen Verwandten (33). Wichtige Abschnitte sind §9-11 und §14 wonach Betroffene, sowie bei nicht einwilligungsfähigen Personen, deren gesetzlichen Vertretern, eine genetische Beratung angeboten werden muss. Bei der Beratung soll in verständlicher Form aufkommende Fragen im Zusammenhang mit einer Vornahme, sowie einer Nichtvornahme der Untersuchung, geklärt werden. Es soll ebenfalls auf potentielle Ergebnisse der Untersuchung eingegangen werden (33). Wenn die Möglichkeit besteht, dass Verwandte der betroffenen Person ebenfalls Träger der untersuchten Region sind, sollte diesen ebenfalls eine genetische Beratung nahegelegt werden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Der Empfehlungsgrad A beruht auf den gesetzlichen Vorgaben.

1.6	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Patient*innen mit Diagnose Deletions/Duplikationssyndrom 22q11.2 bzw. deren Eltern soll bei offener Familienplanung eine gezielte fachärztliche genetische Beratung hinsichtlich Fragen zur Reproduktion angeboten werden.	
Grundlage	<u>Leitlinienadoption:</u> - Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung (078-015) (138): [„Genetische Informationen können erhebliche Bedeutung für die gesundheitliche Vorsorge und Therapie, für die individuelle Lebensplanung und insbesondere für reproduktive Entscheidungen er-	

	langen. Diese können nicht nur die Patienten selbst, sondern auch deren Partner bzw. Familienangehörige betreffen. (...) Deshalb kommt einer Beratung über genetische Merkmale, medizinische Befunde und Erkrankungswahrscheinlichkeiten sowie der Beratung vor und nach genetischen Untersuchungen eine besondere Bedeutung zu. (...) Die Genetische Beratung soll einem Einzelnen, einem Paar oder einer Familie helfen, medizinisch-genetische Fakten zu verstehen, Entscheidungsalternativen zu bedenken und so informierte, eigenständige und tragfähige Entscheidungen zu treffen, insbesondere bezüglich der Inanspruchnahme einer genetischen Untersuchung.“ Empfehlung im Experten-Konsens, starker Konsens]; [„Dem Patienten soll die mögliche Bedeutung der bei ihm erhobenen Befunde für die Gesundheit, Vorsorge und ggf. für die Familienplanung seiner Angehörigen erläutert werden.“ Stellungnahme]
	Konsensstärke: 10/10, 100 %

Hintergrundtext:

Im Rahmen der genetischen Beratung sind Optionen der Pränatal- und Präimplantationsdiagnostik zu besprechen. Hinsichtlich Präimplantationsdiagnostik sind die länderspezifischen rechtlichen Vorgaben zu beachten sowie die technischen Voraussetzungen. Hinsichtlich vorgeburtlicher Diagnostik sind Möglichkeiten der nicht-invasiven Testung mittels spezieller NIPT-Verfahren, sowie die verschiedenen Möglichkeiten der invasiven Testung zu besprechen.

In der Leitlinie „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“ wird darauf hingewiesen, dass vor einer vorgeburtlichen genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses eine fachärztliche Genetische Beratung oder eine fachgebundene Genetische Beratung der Schwangeren erfolgen muss (138). Folgende Aussagen sind in der Leitlinie gelistet:

- „Genetische Beratungen vor oder nach einer Präimplantationsdiagnostik (PID, einschließlich Polkörperdiagnostik) unterscheiden sich nicht grundsätzlich von solchen vor, bei oder nach pränataler Diagnostik.“
- „Sofern sich die Genetische Beratung auf eine bestimmte Krankheit, Fehlbildung oder Entwicklungsstörung bezieht, sollen das zu erwartende klinische Bild, die Entwicklungsperspektiven für das betroffene Kind sowie Therapie- und Präventionsmöglichkeiten erörtert werden.“
- „Die Inhalte der genetischen Beratung vor pränataler Diagnostik umfassen zusätzlich Informationen zu den aktuellen Untersuchungsmöglichkeiten, ihrer Aussagekraft und möglichen Einschränkungen, insbesondere ihrer Sensitivität und Spezifität“.
- „Die Genetische Beratung soll auch auf die mit der Probenentnahme verbundenen etwaigen Risiken für die Schwangere und den Embryo bzw. Fötus hinweisen“
- „Die Genetische Beratung sollte beiden Elternteilen Raum für evtl. kontroverse Einstellungen lassen und ggf. psychologische Unterstützung anbieten [Expertenmeinung].“

Begründung des Empfehlungsgrades:

Der Empfehlungsgrad A beruht auf den gesetzlichen Vorgaben.

5.5 Abklärung auf Komorbidität

Das folgende Kapitel beinhaltet Empfehlungen zur Abklärung unterschiedlicher Komorbiditäten in verschiedenen medizinischen Fachbereichen.

Folgende Schlüsselfragen sollen beantwortet werden:

Welche diagnostischen Untersuchungen sollen nach Stellung der Diagnose 22q11.2 durchgeführt werden?

Bei welchen Symptomkonstellationen soll was abgeklärt werden?

Bei welchen Altersgruppen?

Durch wen?



5.5.1 Kardiologie

Das folgende Kapitel befasst sich mit der Schlüsselfrage „Abklärung auf kardiologische Komorbidität: Welche diagnostischen Untersuchungen sollen nach Stellung der Diagnose 22q11.2DS durchgeführt werden?“.

2.1	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen eine Abklärung auf angeborene kardiovaskuläre Anomalien erhalten. Dies beinhaltet insbesondere die Abklärung auf konotrunkale Anomalien, wie Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalatresie mit VSD, Truncus arteriosus communis oder unterbrochenen Aortenbogen mit Ventrikelseptumdefekt, isolierten Ventrikelseptumdefekt, Atriumseptumdefekt oder Aortenbogenanomalien.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz Fallot'sche Tetralogie: sehr niedrig ⊕ Prävalenz Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt: sehr niedrig ⊕ Prävalenz Truncus arteriosus communis: sehr niedrig ⊕ Prävalenz unterbrochener Aortenbogen mit Ventrikelseptumdefekt: sehr niedrig (0) Prävalenz Ventrikelseptumdefekt: sehr niedrig ⊕ Prävalenz Atriumseptumdefekt: sehr niedrig ⊕	(140–145) <u>Evidenztabelle zu: Kardiologie Abklärung</u> Fallot'sche Tetralogie (140, 141, 144). Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (142, 144, 145). Truncus arteriosus communis (143, 145, 144) Unterbrochener Aortenbogen und Ventrikelseptumdefekt (143, 142, 145, 141, 144) Isolierter Ventrikelseptumdefekt (143, 142, 141, 144, 145) Atriumseptumdefekt/Vorhofseptumdefekt (143, 142, 141, 144, 145). Isolierte Aortenbogenanomalien (144) Weitere: Transposition der großen Arterien (143, 144) Koarktation der Aorta (141, 144, 145) Doppelter Aortenbogen (142, 144) Persistierender Ductus Arteriosus (144, 145)	

Prävalenz isolierte Aortenbogenanomalien: sehr niedrig (0) Prävalenz Transposition der großen Arterien: sehr niedrig ⊕ Prävalenz Koarktation der Aorta: sehr niedrig ⊕ Prävalenz doppelter Aortenbogen: sehr niedrig ⊕ Prävalenz Persistierender Ductus arteriosus: sehr niedrig ⊕	Es besteht eine deutlich erhöhte Prävalenz der genannten Herzfehlbildungen, welche die diagnostische Untersuchung rechtfertigt. <u>Ergebnis einer von uns durchgeführten Meta-Analyse mit Fokus auf die relevantesten Herzfehler:</u> (Gepoolte Prävalenz) Fallot'sche Tetralogie: 20 % Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt: 9 % Truncus arteriosus communis: 9 % Unterbrochener Aortenbogen: 10 % Isolierter Ventrikelseptumdefekt: 14 % Atriumseptumdefekt: 3 % Aortenbogenanomalien: 2,2 %
	Konsensstärke: 12/12, 100 %

Hintergrundtext:

Angeborene Herzfehler sind häufig mit 22q11.2DS assoziiert. Zur Beantwortung der Frage „Welche diagnostischen Untersuchungen und Screeningverfahren sollen nach Diagnosestellung durchgeführt werden?“, wurden Prävalenzwerte der einzelnen Herzfehler, die in einer Gruppe von Patient*innen mit 22q11.2Del auftreten, metaanalytisch berechnet. Hierfür wurden Studien ausgewählt, die mehr als 35 Personen eingeschlossen hatten. Eine Unterscheidung nach Alter bzw. Kinder und Erwachsene war hierbei nicht möglich, da die Studien Patient*innen mit einer breiten Alterspanne einschlossen. Detaillierte Ergebnisse zur Meta-Analyse können in folgender Publikation eingesehen werden: Sauter, Hofbeck, Franz, Kettenstock, Steger, Linhardt, Reiter, Störk, Romanos & Radtke (2025), *Congenital heart disease in 22q11.2 Deletion syndrome: meta-analysis and systematic review of the literature*. Die Publikation wurde im „Journal of medical genetics“ veröffentlicht (146).

Konotrunkale Herzfehler

Folgende konotrunkale Herzfehler sind häufig bei 22q11.2Del in Studien beschrieben: Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, Truncus arteriosus communis und unterbrochener Aortenbogen mit Ventrikelseptumdefekt.

Fallot'sche Tetralogie (FT)

Zur Berechnung der gepoolten Prävalenz für den Herzfehler „Fallot'sche Tetralogie“ wurden drei Studien verwendet (140, 141, 144). In der Studie von Repetto et al. (2009) sowie in der von Guo et al. (2017) wurden kardiologische Berichte und Echokardiogramme zur kardialen Anatomie durchgesehen (141, 140). Ryan et al. (1997) sammelte Daten zur kardialen Anatomie anhand eines Fragebogens (144). Die gepoolte Prävalenz anhand eines Random-effects-Modells lag bei 20 % (95 % KI: 0,17-0,23) für die Fallot'sche Tetralogie ($I^2=64$ %, $Q=5,52$, $p=0,06$).

Im Vergleich fanden Meta-Analysen in der Allgemeinbevölkerung eine Prävalenz von ~0,035 % für FT (147, 148). Dies deutet auf eine signifikant höhere Inzidenz von FT bei Personen mit 22q11.2DS hin als bei Personen ohne FT, mit einem fast 600-fach erhöhten Risiko.

Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (PA+VSD)

Die gepoolte Prävalenz für den Herzfehler „Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (PA + VSD)“ liegt bei 9 % (95 % CI: 0,06-0,12). Hierfür wurden drei Studien mit insgesamt 1632 22q11.2Del-Betroffenen eingeschlossen (142, 144, 145), welche kaum Heterogenität aufweisen ($I^2=29\%$, $Q=2.8$, $p=0.25$). Die Diagnose basierte auf den Berichten der betreuenden kinder-kardiologischen Abteilungen unter Einschluss klinischer Befunde, Echokardiographien, Herzkatheteruntersuchungen und weiterführender Bildgebungen.

Laut Leitlinie „PA+VSD“ wird von einer Prävalenz von 7/100.000 (0,007 %) in der Allgemeinbevölkerung ausgegangen (149). Es zeigt sich, dass der Anteil bei Personen mit 22q11.2DS mit einer etwa 1000-fach erhöhten Prävalenz deutlich höher liegt.

Truncus arteriosus communis (TAC)

Der Herzfehler „Truncus arteriosus communis (TAC)“ tritt mit einer gepoolten Prävalenz von 9 % (95 % CI: 0,07-0,12) bei 22q11.2Del auf. Heterogenität wurde hierbei keine beobachtet ($I^2=0\%$, $Q=0.44$, $p=0.80$). Dies wurde auf Grundlage von drei Studien mit N=705 Personen mit 22q11.2Del errechnet (143–145). Die Diagnose basierte wiederum auf den Berichten der kardiologischen Abteilungen und bildgebender Untersuchungen (143) wie Echokardiographien (144, 145), sowie Herzkatheteruntersuchungen oder Magnetresonanztomographien (145) gestellt.

Bei Menschen ohne 22q11.2Del tritt TAC selten (0,008 %) (148) auf. Es zeigte sich in der 22q11.2Del-Population eine 1000-fach erhöhte Prävalenz.

Unterbrochener Aortenbogen (UA)

Die gepoolte Prävalenz des Herzfehlers „Unterbrochener Aortenbogen (UA)“ wurde aus fünf Studien mit einer Stichprobengröße von insgesamt 973 22q11.2Del-Betroffenen berechnet (143, 142, 141, 144, 145). Die Diagnose wurde auf Grundlage von klinischen und bildgebenden Untersuchungen (143), Echokardiogramm (142, 141, 144, 145), sowie Herzkatheteruntersuchungen oder Magnetresonanztomographie (141, 145) gestellt. Ein unterbrochener Aortenbogen trat bei 10 % (95 % CI: 0,06-0,15) der Patient*innen mit 22q11.2Del auf. Hierbei wurde jedoch eine hohe Heterogenität beachtet, daher sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden ($I^2=72\%$, $Q=14,53$, $p=0,01$).

In der Allgemeinbevölkerung tritt UA in 0,0041 % (148) auf. Eine 2000-fach erhöhte Prävalenz konnte bei Patient*innen mit 22q11.2Del errechnet werden.

Nicht-konotrunkale Herzfehler

Neben konotrunkalen Anomalien wurden außerdem folgende Herzfehler bei 22q11.2Del beobachtet: Isolierter Ventrikelseptumdefekt, Atriumseptumdefekt/Vorhofseptumdefekt und Aortenbogenanomalien.

Isolierter Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Der isolierte Ventrikelseptumdefekt tritt mit einer gepoolten Prävalenz von 14 % (95 % CI: 0,12-0,16) auf. Dies wurde aus fünf Studien mit insgesamt 973 22q11.2Del-Betroffenen errechnet (143, 142, 141, 144, 145). Die Diagnose wurde auf Grundlage von klinischen und bildgebenden Untersuchungen (143), Echokardiogramm oder Herzkatheteruntersuchungen

gestellt (142, 141, 144, 145). Lima et al. zogen außerdem Röntgenaufnahmen zur Diagnostik hinzu (142). Es war keine Heterogenität zu beobachten ($I^2=0\%$, $Q=3,79$, $p=0,43$).

Zwei Meta-Analysen fanden eine Prävalenz von VSD bei 0,262 % und 0,307 % bei Personen ohne 22q11.2Del (147, 148). Bei Personen mit 22q11.2Del zeigte sich somit eine 50-fach erhöhte Prävalenz für VSD.

Atriumseptumdefekt/Vorhofseptumdefekt (ASD)

Eine geringere Prävalenz ist bei dem Herzfehler „Atriumseptumdefekt/Vorhofseptumdefekt (ASD)“ zu beobachten. Diese lag bei 3 % (95 % CI: 0,01-0,04), berechnet aus fünf Studien mit 973 22q11.2Del-Betroffenen (143, 142, 141, 144, 145). Die Diagnose wurde wie bei dem Herzfehler „Isolierter Ventrikelseptumdefekt“ gestellt. Eine moderate Heterogenität war erkennbar ($I^2=37\%$, $Q=6,36$, $p=0,17$).

Zwei Meta-Analysen zeigten eine Inzidenz von 0,164 % (147) und 0,144 % (148) bei Patient*innen ohne 22q11.2Del auf. Dies entspricht einer 20-mal höheren Prävalenz bei Patient*innen mit 22q11.2Del.

Isolierte Aortenbogenanomalien (AAA)

Isolierte Aortenbogenanomalien (Anomalien der Lateralität und Verzweigung des Aortenbogens wie rechter Aortenbogen, aberrante Arteria subclavia, doppelter Aortenbogen und Gefäßringe) wurden in zwei Studien berichtet. Hierbei konnte keine Prävalenz metaanalytisch berechnet werden. Die Studie von Ryan et al. (1997) berichtete eine Prävalenz von 2,2 % unter 545 Patient*innen mit 22q11Del (5 Patient*innen mit rechtem Aortenbogen, 5 mit aberranter Arteria subclavia, 2 mit doppeltem Aortenbogen). Daten aus 23 europäischen Zentren zur kardialen Anatomie wurden hierzu per Fragebogen erhoben (144). Die Studie von Repetto et al. berichtete „Andere Anomalien“ (27/208; 13 %) und inkludierte Aortenbogenanomalien (Aberrante Arteria subclavia, rechtsseitiger Aortenbogen, Gefäßring und doppelter Aortenbogen) hierbei. Jedoch wurde auch offener Ductus arteriosus miteinbezogen und zahlenmäßig nicht differenziert, sodass keine konkrete Prävalenz für Aortenbogenanomalien definiert werden konnte (141). Dementsprechend wurde diese nicht in den Evidenztabelle unter „Isolierten Aortenbogenanomalien“ eingeordnet.

Basierend auf der Tatsache, dass isolierte AAA häufig asymptomatisch bleiben, gibt es nur wenige Daten zur Häufigkeit dieser Anomalien in der Normalbevölkerung und bei Menschen mit 22q11.2Del (150).

Sonstige

Transposition der großen Arterien

In der Querschnittsstudie von Grassi et al. (2014) wurden 60 Patient*innen mit einer 22q11.2 Deletion (Altersspanne: 14 Tagen bis 20 Jahre) untersucht. Hierfür wurden klinische und bildgebende Untersuchungen der beteiligten pädiatrischen kardiologischen Abteilung verwendet. Es wurde eine Prävalenz von 1,6 % (1/60) für eine Transposition der großen Arterien gefunden. Ryan et al. (1997) fanden eine Prävalenz von 0,7 % (4/545). In der Arbeit von 151 (2010) wurde eine Prävalenz von 2,3 auf 10.000 Lebendgeburten (0,023 %) in Deutschland berichtet.

Koarktion der Aorta (Aortenisthmusstenose)

In der retrospektiven Studie von Repetto et al. (2009) wurden die kardiologischen Untersuchungsdaten von 208 Patient*innen mit 22q11.2 Deletion gesichtet. Unter den Patient*innen (Altersspanne: Neugeborenenalter bis 39 Jahre) wurden vier mit einer Koarktion der Aorta (1 %) gefunden. Dies entsprach einer Prävalenz von 1,9 % (141). Eine ähnliche Prävalenz von 1 % (1/100) wurde in der Querschnittsstudie von Óskarsdóttir et al. berichtet, die auf der Sichtung der Krankenakten von 100 Patient*innen mit 22q11.2Del (Altersspanne von 0,01 bis 19,4 Jahre) basierte (145). In der retrospektiven Studie von Ryan et al. (Analyse von 545 Patient*innen mit 22q11.2 Deletion, Altersspanne von Neugeborenen bis 51 Jahre) fand sich eine Prävalenz für eine Koarktion der Aorta von 0,7 % (4/545) (144). Die Arbeit von 151 (2010) zitiert in ihrer Studie eine Prävalenz von 3,9 auf 10.000 Lebendgeburten (0,039 %) in Deutschland.

Double Outlet Right Ventricle (DORV)

In der Querschnittsstudie von Lima et al. (2010) wurden die Krankenakten von 60 Patient*innen mit 22q11.2 Deletion (Altersspanne: 14 Tage bis 20 Jahre) analysiert. In dieser Studie fand sich ein/e Patient*in mit DORV entsprechend einer Prävalenz von 1,7 % (142). Ryan et al. (1997) fand für den DORV eine Prävalenz von 0,73 % (4/545). In der Allgemeinbevölkerung tritt ein DORV mit einer Inzidenz von ~1:3000 Lebendgeborenen auf (152).

Persistierender Ductus arteriosus (PDA)

In der Querschnittsstudie von Óskarsdóttir et al., basierend auf den Krankenakten von 100 Patient*innen mit 22q11.2 Deletion (Altersspanne von 0,01 bis 19,4 Jahre), fand sich eine Prävalenz von 3 % (3/100) für den Persistierenden Ductus arteriosus(145). In der retrospektiven Studie von Ryan et al. konnte eine Prävalenz von 1,3 % (7/545) für PDA berechnet werden (144). Laut Leitlinie tritt der isolierte PDA in 0,04 % bei reifen Neugeborenen in der Allgemeinbevölkerung auf (153).

Weitere Details sind in den Evidenztabelle zu „Kardiologie – Abklärung“, untergliedert in die einzelnen Herzfehler, zu finden.

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Kardiologie“ wurden die oben beschriebenen Komorbiditäten ausgewählt und in die Evidenztabelle eingefügt. Neben den beschriebenen und hier berichteten Komorbiditäten und den dazugehörigen Prävalenzen aus der systematischen Suche wurden weitere Komorbiditäten (inklusive Prävalenzen) in den Studien berichtet. Diese sollen zur Vollständigkeit hier genannt werden.

Weitere in der Literatur genannte kardiovaskuläre Auffälligkeiten bei Patient*innen mit Deletionssyndrom 22q11.2:

Vaskuläre Lungenanomalie, VSD+double chambered right ventricle, VSD+Pulmonalstenose, Pulmonalstenose+ASD, Sinus venosus ASD (145), Pulmonalklappenstenose, apikale Ventrikelseptumdefekte, linke obere Hohlvene, Pulmonalklappenstenose, Atrioventrikulärer Septumdefekt, komplexe Herzerkrankung, Absent Pulmonary Valve (n=2), Aortenstenose (n=1), Aortenklappenhypoplasie (n=1), Atriale Isomerie (n=1), Hypoplastisches Links-Herz (n=1), Trikuspidalklappenhypoplasie (n=1) sowie nicht spezifizierte angeborene Herzfehler, die eine Operation erforderten (n=2) (144).

Aufgrund der erhöhten Prävalenzen von Herzfehlern bei 22q11.2Del ist eine Abklärung auf kardiovaskuläre Anomalien von Bedeutung.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Bei allen analysierten Studien zu den einzelnen Herzfehlern war das RoB moderat bis gering. Eine Bewertung der Studienqualität nach GRADE wurde vorgenommen. Hierbei ergab sich eine sehr niedrige Studienqualität ($\oplus$) hinsichtlich der Prävalenzwerte zur Fallot'schen Tetralogie, Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, Truncus arteriosus communis, isolierter Ventrikelseptumdefekt sowie Atriumseptumdefekt. Die Studien zu unterbrochenem Aortenbogen und Ventrikelseptumdefekt wiesen eine hohe Heterogenität auf. Die Studienqualität nach GRADE war somit sehr niedrig (0). Für die Kategorie „Aortenbogenanomalien“ ergab sich außerdem eine sehr niedrige Studienqualität (0), da hierbei nur eine Studie eingeschlossen wurde. Insgesamt wurde indirekte Literatur verwendet, weshalb auch hier ein Punkt nach GRADE abgezogen wurde. Die Analyse der Fachliteratur zeigte, dass angeborene Herzfehler bei Patient*innen mit 22q11.2Del signifikant häufiger auftraten als bei der Normalbevölkerung. Dies betraf vor allem die Herzfehler Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalatresie mit VSD, Truncus arteriosus communis, unterbrochener Aortenbogen und VSD, deren summierte gepoolte Prävalenz in den analysierten Studien mit 48 % ermittelt wurde. Da die kardiologische Abklärung und das Entdecken eines Herzfehlers eine sehr hohe Relevanz für das Leben der betroffenen Person aufweisen, mit einer hohen Krankheitslast verbunden ist und durch die Abklärung vermeidbare Schäden abgewendet werden können, wurde die Empfehlung mit dem Empfehlungsgrad A bewertet.

2.2	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: B $\uparrow$	Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen eine Abklärung auf angeborene Herzfehler einschließlich Fallot'sche Tetralogie, Truncus arteriosus communis, isolierter Ventrikelseptumdefekt oder Atriumseptumdefekt erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz Fallot'sche Tetralogie: sehr niedrig (0) Prävalenz Truncus arteriosus communis: sehr niedrig (0) Prävalenz isolierter Ventrikelseptumdefekt: sehr niedrig (0) Prävalenz Atriumseptumdefekt: sehr niedrig (0) Prävalenz Hypoplastisches Linksherzsyndrom: sehr niedrig (0)	(154) <u>Evidenztabelle zu:</u> Kardiologie Abklärung (22q11.2Dup) Fallot'sche Tetralogie (154) Truncus arteriosus communis (154) Isolierter Ventrikelseptumdefekt (154) Atriumseptumdefekt/ Vorhofseptumdefekt (154) Weitere: Hypoplastisches Linksherzsyndrom (154) Bikuspidale Aortenklappe (154) Rechte ventrikuläre Aorta, pulmonale Atresie (154) RV-Aorta, pulmonale Atresie (154) Pulmonalklappenstenose (154) Totale Lungenvenenfehlmündung (154) Persistierender Ductus arteriosus (154)	

Prävalenz Bikuspidale Aortenklappe: sehr niedrig (0) Prävalenz RV-Aorta, pulmonale Atresie: sehr niedrig (0) Prävalenz Pulmonalklappenstenose: sehr niedrig (0) Prävalenz Totale Lungenvenenfehlmündung: sehr niedrig (0) Prävalenz Persistierender Ductus arteriosus: sehr niedrig (0)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %

Hintergrundtext:

Eine metaanalytische Berechnung von Prävalenzen von Herzfehlern für 22q11.2Dup war aufgrund der sehr geringen Studienlage nicht möglich. In der retrospektiven Studie von Butensky et al. (2021) wurde eine Prävalenz von je 2,4 % (2/85) für Fallot'sche Tetralogie, Truncus arteriosus communis und Atriumseptumdefekt bei 85 Patient*innen mit dem Duplikationssyndrom 22q11.2 ermittelt. Der isolierte Ventrikelseptumdefekt war mit einer Prävalenz von 3,5 % (3/85) vorzufinden. Des Weiteren wurden Prävalenzen für folgende Herzfehler identifiziert: 3,5 % (3/85) für hypoplastisches Linksherzsyndrom, 1,2 % (1/85) für bikuspidale Aortenklappe, 1,2 % (1/85) für RV-Aorta, Pulmonalatresie, 1,2 % (1/85) für Pulmonalklappenstenose, 1,2 % (1/85) für totale Lungenvenenfehlmündung sowie 1,2 % (1/85) für persistierender Ductus arteriosus (154). Die Diagnosen wurden anhand von Patientenakten sowie Bildgebungsberichten (Echokardiogramme, Kardio-CT (Computertomographie), Kardio-MRT (Magnetresonanztomographie) oder Herzkatheteruntersuchungen, sofern verfügbar) und Operationsberichten zusammengetragen (154).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Zu dem seltenen Duplikationssyndrom 22q11.2 gab es nur eine Studie von 154 Betroffenen, welche die Häufigkeit angeborener Herzfehler beschrieb. Diese Studie basierte auf den Daten einer großen Kinderklinik und eines genetischen Zentrums. Patient*innen mit der Diagnose eines Duplikationssyndroms 22q11.2 wurden evaluiert in Analogie zu Patient*innen mit 22q11.2Del durch Untersuchung verschiedener Organsysteme inklusive des Herzens. Basierend auf der Tatsache, dass es sich um eine monozentrische Untersuchung handelt, bestand ein moderates RoB. Die Bewertung nach GRADE zeigte eine sehr niedrige Studienqualität auf (0), da nur eine Studie als Grundlage der Empfehlung genutzt werden konnte und indirekte Literatur verwendet wurde. Allerdings wurden in dieser Arbeit bei 20 % (17/85) der Patient*innen unterschiedliche angeborene Herzfehler diagnostiziert, die in über der Hälfte der Fälle eine operative Behandlung bereits im Säuglingsalter erforderlich machten. Eine kardiologische

Untersuchung zum Ausschluss von Herzfehlern kann nicht-invasiv erfolgen und verursacht somit keine relevante Beeinträchtigung der Patient*innen. Auf Grund der geringen Zahl der Patient*innen würde sich auch keine Belastung des Gesundheitssystems ergeben. In Abwägung der Kosten-Nutzen-Relation für die Patient*innen erscheint die kardiologische Diagnostik definitiv gerechtfertigt. Da die kardiologische Abklärung eine große Relevanz für eine Optimierung der Behandlung sowie die Lebensqualität der Menschen mit 22q11.2Dup hat und durch die Abklärung ein vermeidbarer Schaden abgewendet werden kann, wird ein Empfehlungsgrad A für die Abstimmung vorgeschlagen.

2.3	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Die Diagnostik soll hierbei kardiologische Untersuchung, EKG, Echokardiogramm sowie je nach Ergebnis dieser Untersuchungen Herzkatheteruntersuchung, Thorax-CT bzw. Kardio-MRT beinhalten.	
Grundlage	<u>Leitlinienadoption:</u> <u>Übersichtstabelle „Leitlinien Kardiologie“</u> - Fallot'sche Tetralogie (023-015): [„Eine Fallot'sche Tetralogie wird echokardiographisch diagnostiziert. Zur Darstellung möglicher Begleitfehlbildungen bzw. zur Planung therapeutischer Prozeduren können weitere bildgebende Verfahren indiziert sein.“ Empfehlung aufgrund Experten-Konsens, starker Konsens] - Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (023– 018): [„Die intrauterine Diagnose einer PA-VSD [(Pulmonalatresie mit VSD)] muss postnatal echokardiographisch gesichert werden. (...) Die Pulsoxymetrie soll zum neonatalen Monitoring sowie zur Therapieplanung eingesetzt werden. (...) Bei ausgeprägter Zyanose sollte eine Röntgen-Thorax-Aufnahme zum Ausschluss extrakardialer Ursachen erfolgen. (...) Die CT-Angiographie des Thorax soll zur Definition der Lungendurchblutung bei PA-VSD-MAPCA [(major aorto-pulmonary collateral artery)] durchgeführt werden. (...) Bei allen Patienten mit multifokaler Lungenperfusion ist vor einer Unifolkalisations-OP eine diagnostische Herzkatheterisierung erforderlich. (...) Empfehlung aufgrund Experten-Konsens, starker Konsens] - Truncus arteriosus communis (TAC) (023 – 043): [„Apparative Diagnostik, Pulsoxymetrie, Blutdruckmessung, Blutgasanalyse und Basislabor, Echokardiographie, EKG, Röntgen-Thorax, und gegebenenfalls. HK-Untersuchung, CT und MRT.“ Hintergrundtext der Leitlinie, Leitlinienempfehlungen aufgrund Experten-Konsens] - Aortenisthmusstenose (023-010): [„Apparative Diagnostik (Primäre Nachweisdiagnostik): Hierzu gehören Blutdruckmessung (Blutdruck an allen vier Extremitäten, 24-Stunden-Blutdruckmessung, Blutdruck unter Belastung), Pulsoxymetrie, Spiroergometrie,	

	EKG, Röntgen Thorax, Echokardiographie, ggf. Herzkatheteruntersuchung sowie Kernspintomographie und CT.“ Hintergrundtext der Leitlinie, Leitlinienempfehlungen aufgrund Experten-Konsens] - Der isolierte Ventrikelseptumdefekt (023-012): [„Apparative Diagnostik: Echokardiographie, EKG, Röntgen-Thorax, Herzkatheteruntersuchung, Pulsoxymetrie, Kardio-MRT.“ Hintergrundtext der Leitlinie, Leitlinienempfehlungen aufgrund Experten-Konsens] Weitere: - Vorhofseptumdefekt (023-011) - Kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien (023-048) - Persistierender Ductus arteriosus (023-014 momentan in Überarbeitung, ältere Version verfügbar bei DGPK)) - Hypoplastisches Linksherzsyndrom (023-030) Weitere Leitlinien zu Herzfehlern im Kontext von 22q11.2DS: - Periphere Pulmonalarterienstenosen (023-035) - Trikuspidalatresie im Kindes- und Jugendalter (023-020) - Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PA-IVS) (023-019) - Double Outlet Right Ventricle (DORV) (023-017) - Atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD) (023-013) - Valvuläre Pulmonalstenose (023-007) - Transposition der großen Arterien (verfügbar bei DGPK) - Partielle und totale Lungenvenenfehlmündung (verfügbar bei DGPK) - Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter (023-089 in Überarbeitung, ältere Version verfügbar bei DGPK)
	Konsensstärke: 13/13, 100 %

Hintergrundtext:

Aufgrund der erhöhten Prävalenzen von Herzfehlern (siehe Empfehlung zuvor) bei 22q11.2Del sowie 22q11.2Dup ist eine Abklärung auf kardiovaskuläre Anomalien inklusive kardiologische Untersuchung, EKG, Echokardiogramm sowie je nach Ergebnis dieser Untersuchungen Herzkatheteruntersuchung, Thorax-CT bzw. Kardio-MRT von Bedeutung. Im Sinne einer patientenzentrierten Versorgung der Betroffenen ist die Durchführung der Diagnostik an einer Einrichtung mit pädiatrisch-kardiologischer/EMAH-kardiologischer Erfahrung von Relevanz (155).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die empfohlene Diagnostik hilft eine präzise Diagnose zu stellen, Risiken abzuschätzen sowie eine Behandlung entsprechend zu planen. Sie führt zu keiner relevanten Belastung der Patient*innen. Hinsichtlich der Möglichkeiten einer kardiologischen Diagnostik gibt es keine Alternative zu den aufgeführten Untersuchungen sowie zu deren Abfolge. Die oben beschriebenen Diagnostikmethoden wurden ebenfalls in der nationalen Versorgungsleitlinie zur Chronischen KHK, der Fallot'schen Tetralogie, VSD und TAC beschrieben (156–159). Die hier beschriebene Diagnostik kann zur Förderung der Gesundheit und zur Vermeidung von Komplikationen beitragen. Dies ist von hoher Relevanz für das Leben der betroffenen Person. Aus diesen Gründen wird ein Empfehlungsgrad A für die Abstimmung vorgeschlagen.

2.4	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: B ↑	Bei Patienten mit angeborenem Herzfehler und Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 soll beim Übertritt ins Erwachsenenalter eine erneute kardiovaskuläre Evaluation durchgeführt werden.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Siehe Prävalenz der einzelnen Herzfehler (vorherige Empfehlung)	Evidenztabelle zu Kardiologie Abklärung, untergliedert in Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, Truncus arteriosus communis, Unterbrochener Aortenbogen und Ventrikelseptumdefekt, Isolierter Ventrikelseptumdefekt, Atriumseptumdefekt oder Aortenbogenanomalien s. Evidenz zu erhöhter Prävalenz von angeborenen Herzfehlern (vorherige Empfehlungen)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrundtext:

Die oben dargestellten Prävalenzdaten zeigen erhöhte Werte für verschiedene Herzfehler bei Menschen mit 22q11.2DS. Die eingeschlossenen Studien untersuchten Patient*innen mit einer breiten Altersspanne, daher war eine Unterscheidung nach Alter bzw. zwischen Kindern und Erwachsenen hierbei nicht möglich. Die breite Altersspanne zeigte jedoch auf, dass Herzfehler zu jeder Zeit vorherrschend sind, und eine erneute kardiovaskuläre Risikobewertung besonders beim Übertritt ins Erwachsenenalter relevant ist.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Eine erneute kardiovaskuläre Evaluation beim Übertritt in das Erwachsenenalter hilft, den Gesundheitszustand zu überprüfen und Risiken, die mit angeborenen Herzfehlern verbunden sind, zu identifizieren. Die für eine kardiovaskuläre Evaluation relevanten Untersuchungsmethoden sind prinzipiell nicht-invasiv (kardiologische Untersuchung, EKG, Echokardiogramm) und werden nur bei Bedarf durch weitere Untersuchungen ergänzt. Diese Untersuchung führt somit zu keiner Belastung der Patient*innen, sondern ermöglicht im Rahmen eines an die Untersuchung anschließenden Patient*innengesprächs eine ausführliche Information und Beratung der Patient*innen über ihren aktuellen Gesundheitszustand und die Besonderheiten der Erkrankung. Das Gespräch im Rahmen der kardiovaskulären Untersuchung eröffnet die Möglichkeit, mit den Patient*innen die Transition unter Berücksichtigung der kognitiven Fähigkeiten, der psychosoziale Situation und der Zukunftspläne des Jugendlichen entsprechend den Empfehlungen der S3 Leitlinie Transition zu besprechen und zu planen.

Basierend auf der Literatur-Recherche im Rahmen der vorliegenden Leitlinie besteht bei 67,2 % der Patient*innen mit 22.11.2Del ein Herzfehler. Auf Grund der heutigen therapeutischen Möglichkeiten überleben auch die meisten Patient*innen mit komplexen Herzfehlern bis ins Jugendlichen- und Erwachsenenalter. 48 % der Patient*innen mit 22q11.2Del weisen Herz-

fehler auf, die auch im Erwachsenenalter sorgfältig weiter kontrolliert werden sollen, um hämodynamische Verschlechterungen rechtzeitig zu detektieren und zu behandeln. Dies betrifft u. a. die Fallot'sche Tetralogie, den Truncus arteriosus communis, die Pulmonalatresie mit VSD und den unterbrochenen Aortenbogen (siehe ESC Leitlinie für Erwachsene mit angeborenem Herzfehler (160)). Gerade an der Schwelle des Übertritts ist es von Relevanz, den Weg in die weitere Betreuung im Erwachsenenalter zu bahnen (161, 162, 29).

Die empfohlene kardiovaskuläre Evaluation beim Übertritt in das Erwachsenenalter fördert auch die Gesundheitskompetenz des Jugendlichen, seine individuelle gesundheitsbezogene Selbstbestimmung und seine Entscheidungs- und Kommunikationsfähigkeit. Ziel einer Verbesserung der Transition ist der Erhalt oder gar die Verbesserung des Gesundheitszustands sowie die Förderung einer größtmöglichen Unabhängigkeit und Lebensqualität der jungen Patient*innen (29, 161, 162).

Im Hinblick auf die relativ kleine Zahl von Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 entstehen dem Gesundheitssystem durch die empfohlene Untersuchung keine relevanten zusätzlichen Belastungen. Durch die Förderung des Erhalts des Gesundheitszustands der Patient*innen werden im Gegenteil vermeidbaren Kosten für das Gesundheitssystem abgewendet.

Aus diesen Gründen wird ein Empfehlungsgrad A für die Abstimmung vorgeschlagen.



5.5.2 Psychische Gesundheit

Das folgende Kapitel fokussiert hinsichtlich psychiatrischer Komorbidität die Schlüsselfrage „Welche diagnostischen Untersuchungen sollen bei Vorliegen der Diagnose Deletionssyndrom und Duplikationssyndrom 22q11.2 durchgeführt werden?“.

3.1	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Eine spezialisierte Diagnostik hinsichtlich psychischer Erkrankungen soll niederschwellig bei Hinweisen auf entsprechende Symptomatik bei Betroffenen mit Deletionssyndrom 22q11.2 durchgeführt werden.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz Angststörungen: Reviews sehr niedrig (0); Primärstudien (PS) sehr niedrig (0) Prävalenz Autismus: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (0) Prävalenz Affektive Störungen: Reviews sehr	(163–168, 2, 169–171, 20, 172–174) <u>Evidenztabellen zu:</u> Psychiatrie Abklärung Angststörungen (163, 164, 23, 4, 171, 170, 167, 174, 20, 173, 168) Autismus (167, 169, 20, 2, 165, 166, 4) Affektive Störungen (163, 164, 171, 169, 174, 20, 173, 168, 2) ADHS (164, 4, 171, 170, 167, 169, 174, 20, 173, 168, 2) Oppositionelle Verhaltensstörung (OV) (163, 164, 20, 168) Zwangsstörungen (170, 174, 168, 164) Schizophrenie (164, 23, 171, 2, 169, 175, 174, 172, 20, 173,	

niedrig (0); PS sehr niedrig (0) Prävalenz ADHS: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (0) Prävalenz OV: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (0) Prävalenz Zwangsstörungen: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (0) Prävalenz Schizophrenie: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (⊕) Prävalenz Psychotische Störungen: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (⊕)	168) Psychotische Störungen (163, 164, 4, 23, 174, 20, 173, 168)
	Konsensstärke: 10/100, 100 %

3.2	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Eine spezialisierte Diagnostik hinsichtlich psychischer Erkrankungen soll niederschwellig bei Hinweisen auf entsprechende Symptomatik bei Betroffenen mit Duplikationssyndrom 22q11.2 durchgeführt werden.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz Angststörungen: sehr niedrig (0) Prävalenz Autismus: sehr niedrig (0) Prävalenz Affektive Störungen: sehr niedrig (0) Prävalenz ADHS: sehr niedrig (0) Prävalenz OV: sehr niedrig (0) Prävalenz Schizophrenie: sehr niedrig (⊕)	(176, 177, 3, 178–180, 2) <u>Evidenztabellen zu:</u> Psychiatrie Abklärung Angststörungen (176, 177, 179) Autismus (176, 177, 3, 178–180) Affektive Störungen (176, 3) ADHS (176, 177, 3, 179, 180) Oppositionelle Verhaltensstörung (177) Schizophrenie (177, 2, 3, 179)	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext:

Psychische Erkrankungen treten bei Patient*innen mit dem 22q11.2 Deletions- oder Duplikationssyndrom gehäuft auf. Zur Beantwortung der Schlüsselfrage „Welche diagnostischen Untersuchungen sollen bei Vorliegen des Deletions- oder Duplikationssyndrom 22q11.2 durchgeführt werden?“ wurden in der systematischen Literatursuche insgesamt 4 systematische Reviews, 16 Primärstudien sowie 2 Leitlinien eingeschlossen, die die Prävalenzen zu unterschiedlichen psychischen Erkrankungen in einer Gruppe von Menschen mit 22q11.2DS darstellen. Eine komplette Übersicht aller Studien ist in den Evidenztabelle zu Psychiatrie Abklärung zu finden.

Deletionssyndrom 22q11.2

Angststörungen

In einer Meta-Analyse sowie einem systematischen Review wurden Studien analysiert, die die Prävalenz von Angststörungen bei 22q11.2Del bei Kindern und Jugendlichen berichten. Die Diagnose der Angststörungen wurde dabei nach den DSM-IV Kriterien – teilweise mittels strukturierter diagnostischer Interviews – gestellt (163, 164). Eine gepoolte Prävalenz von 38 % (95 % KI: 0,27;0.50) wurde metaanalytisch von Glasson et al. aus drei Studien (mit insgesamt 909 22q11.2Del-Betroffenen) errechnet (163). Jolin et al. stellten in ihrem Review, bei dem sie sieben Studien mit insgesamt 323 22q11.2Del-Patient*innen (4-19 Jahre) einschlossen, eine durchschnittliche Prävalenz von 39 % für mindestens eine Angststörung mit einer Spanne von 4–61 % fest (164). Dabei konnten außerdem Prävalenzen für generalisierte Angststörungen (13 %), Trennungsangststörungen (9 %) und einfache Phobien (31 %) errechnet werden. Auch zwei *Updated clinical practice recommendations* eines internationalen Expertengremiums stellen sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit 22q11.2Del eine zwei- (bei Kindern) beziehungsweise dreimal (bei Erwachsenen) höhere Prävalenz als in der allgemeinen Bevölkerung fest (4, 23).

Außerdem konnten einige Primärstudien von hoher Qualität gefunden werden. In einer bevölkerungsbezogenen Studie (nach Hoy et al. geringes RoB) mit einer Stichprobe von 6563 22q11.2Del Patient*innen (durchschnittliches Alter von 30,4 Jahren) wurde eine Prävalenz von 16,4 % (1076/6563) bei Angststörungen (nach International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD)-9-CM oder ICD-10-CM/PCS Standards) definiert (171). Die Querschnittstudie (geringes RoB) von Schneider et al. stellte gepoolte Prävalenzen für Angststörungen in einer Population von 1402 22q11.2Del-Betroffenen dar (20). Unterschieden wurde dabei zwischen Trennungsangst (3,8 %; 31/815), spezifischer Phobie (13,9 %; 170/1225), sozialer Phobie (7,1 %; 71/1292), Panikstörung (4,8 %; 52/1292), generalisierter Angststörung (9,8 %; 127/1292) oder nicht weiter spezifizierter Angststörung (0,4 %; 5/1292). Genauere Prävalenzen zu den einzelnen Diagnosen in den verschiedenen Altersgruppen lassen sich in der Evidenztabelle „Abklärung – Psychiatrie“ unter „Angststörungen“ finden. Zusammengefasst ergab sich daraus eine gepoolte Prävalenz von 30,6 % (395/1292). Dabei wurde in der Altersgruppe 6–12 Jahre eine Prävalenz von 35,6 % (155/435), in der Altersgruppe 13–17 Jahre eine Prävalenz von 33,9 % (97/286), in der Gruppe 18–25 Jahre eine Prävalenz von 24,1 % (71/295), in dem Alter von 26–35 Jahren eine Prävalenz von 24,8 %

(37/149) und in der Altersgruppe über 36 Jahren eine Prävalenz von 27,6 % (35/127) gefunden. Zur Diagnose wurden verschiedene Methoden eingesetzt, darunter strukturierte klinische Interviews nach Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV Standards und verschiedene Diagnoseverfahren für Kinder und Erwachsene (z.B. CAPA, K-SADS und MINI) (20). Drei weitere Studien mit ähnlicher Methodik fanden ebenfalls Prävalenzen zu Angststörungen. Green et al. fanden in ihrer Querschnittsstudie (geringes RoB) eine Prävalenz von 52,3 % (90/172) für jegliche Angststörungen in einer Altersspanne von 5 bis 54 Jahren bei 172 22q11Del-Patient*innen. Darüber hinaus berichteten sie Prävalenzen für spezifische Phobien (36 %; 62/172), generalisierte Angststörungen (11 %; 19/172), soziale Phobien (9,3 %; 16/172), Trennungsangst (7,7 %; 9/172) und Panikstörungen (0,6 %; 1/172) (168). Leader et al. (2020) fanden bei ihrer querschnittlichen Studie generalisierte Angststörungen bei 12,8 % (19/149), soziale Phobien und Trennungsangst bei jeweils 2,7 % (4/149) der untersuchten 22q11Del-Betroffenen (Altersspanne 3–18 Jahre) (170). Yi et al. berichteten in ihrer Kohortenstudie (geringes RoB) eine Prävalenz von 17,5 % (29/171) für generalisierte Angststörungen, 9,4 % (16/171) für Trennungsängste und 17,1 % (29/171) für nicht weiter spezifizierte Angststörungen bei 171 untersuchten 22q11.2Del-Betroffenen (174). In einer anderen Querschnittsstudie (geringes RoB) stellten Eaton et al. eine Prävalenz von 28,7 % (31/108) für Angststörungen bei Kindern und Jugendlichen fest (167). Eine ähnliche Prävalenz von 34 % (38/112) fanden Tang et al. bei einer Kohortenstudie (geringes RoB) mit 22q11.2Del-Betroffenen im Alter von 8–45 Jahren (173). Zusätzlich errechneten sie Prävalenzen für generalisierte Angststörungen (15 %; 17/112) und Trennungsangst (6 %; 7/112).

Insgesamt wurde eine Prävalenz mit einer Spanne von 12,8 %–52,3 % für Angststörungen bei 22q11.2Del-Betroffenen in sieben Primärstudien (inklusive Registerstudien) festgestellt (siehe Evidenztabelle Psychiatrie Abklärung – Angststörungen). Angststörungen, wie sie nach DSM oder ICD-Standards diagnostiziert werden, haben in der allgemeinen europäischen Bevölkerung eine Ein-Jahres-Prävalenz von 14 % (181). Menschen mit dem Deletionssyndrom 22q11.2 wiesen demgegenüber in einem Großteil der Studien eine erhöhte Prävalenz für verschiedene Angststörungen auf.

Autismus-Spektrum-Störung

Die gepoolte Prävalenz der Autismus-Spektrum-Störung bei 22q11.2Del wurde in einer Meta-Analyse in einer Population von 830 Menschen aus 14 verschiedenen Studien ermittelt. Hierbei wurde über die unterschiedlichen Studien mit unterschiedlichen Diagnostikmethoden (z. B. Childhood Autism Rating Scale (CARS), Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) und Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)) eine Prävalenz von 11 % (95 % KI 5,0–19,0) gefunden (166). Ein systematisches Review, bei dem vier Studien mit insgesamt 299 Teilnehmer*innen mit 22q11.2Del eingeschlossen wurden, zeigte eine Prävalenz von 10–40 % für Autismus-Spektrum-Störungen auf (165). Hierbei ist jedoch in der Diskussion der Ergebnisse zu beachten, dass die weite Spanne potenziell eher auf die Varianz der verwendeten Diagnostikmethoden in den einzelnen Studien zurückzuführen ist.

Bei der Recherche konnten vier Primärstudien identifiziert werden, die die Prävalenz von Autismus unter 22q11Del-Betroffenen untersuchten. In der Querschnittsstudie (geringes RoB) von Schneider et al. wurden 1402 Personen mit 22q11.2Del eingeschlossen. Je nach Altersgruppe konnten unterschiedliche Prävalenzen nachgewiesen werden (20). Die Altersgruppe der 6- bis

12-Jährigen wies eine Prävalenz von 12,7 % (12/94) auf, die der 13- bis 17-Jährigen eine Prävalenz von 26,5 % (43/162) und in der Altersgruppe der Über-18-Jährigen wurde eine Prävalenz von 16,1 % (47/292) berichtet. Zusammengefasst ergibt sich eine Prävalenz von 18,6 % (102/1402) (20). Auch die *Updated clinical practice recommendations* von Óskarsdóttir et al. (2022), die 1545 Studien zu 22q11.2Del-Betroffenen untersuchte, stützte sich unter anderem auf die Studie von Schneider et al. (20). Sie berichteten eine Prävalenz von bis zu 30 % für Autismus. In einer anderen retrospektiven Studie, die die Autismus-Spektrum-Störung anhand der DSM-IV Kriterien diagnostizierte, fand sich eine Prävalenz von 0,7 % (1/145) in einer 22q11.2Del-Betroffenengruppe von 145 Personen (169). In einer Querschnittsstudie (geringes RoB) von Eaton et al. die eine Autismus-Spektrum-Störung mithilfe des *social communication questionnaire* untersuchte, stellte man eine Prävalenz von 41 % (37/90) bei Kindern und Jugendlichen mit 22q11.2Del fest (167). Die Registerstudie von Hoeffding et al. diagnostizierte bei 8,62 % (5/244) der 244 22q11.2-Betroffenen (Altersdurchschnitt: 10,4 +/- 5 Jahre) kindlichen Autismus (2).

Insgesamt wurde in vier Primärstudien im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung eine teils deutlich erhöhte Prävalenz mit einer Spanne von 0,7 %–41 % für die Autismus-Spektrum-Störungen bei 22q11.2Del-Betroffenen festgestellt (siehe Evidenztabelle Psychiatrie Abklärung – Autismus-Spektrum-Störungen). Die Prävalenz der Diagnose Autismus wurde lange Zeit auf unter 1 % vermutet. Durch die relativ neue Definition dieser psychischen Störung als ein breites Autismus-Spektrum und verbesserte Diagnostikverfahren, kam es zu einem leichten Anstieg der angenommenen Prävalenz auf aktuell circa 0,9 %–1,1 %. Verschiedene Studien lassen annehmen, dass die Prävalenz der Autismus-Spektrum-Störung bei Betroffenen des 22q11.2 Deletionssyndroms höher ist als in der allgemeinen Bevölkerung (182).

Affektive Störungen

Affektive Störungen können entweder depressive Erkrankungen, Manien oder bipolare Erkrankungen sein.

In der Meta-Analyse (Einschluss von drei Studien mit insgesamt 909 Betroffenen mit 22q11.2Del (Altersdurchschnitt: 10,4 +/- 5 Jahre)) von Glasson et al. traten affektive Störungen (mood disorder), wie sie nach DSM-IV Kriterien diagnostiziert werden, bei 22q11.2Del mit einer Prävalenz von 3 %–7 % auf (163). Im systematischen Review von Jolin et al., das sieben (für Prävalenzen bei Depression) bzw. sechs (für Prävalenz bei bipolarer Störung) Studien mit 323 bzw. 297 22q11.2Del-Betroffenen einschloss, wurde eine Prävalenz von 8 % (Spanne 0 %–16 %) für schwere Depressionen, eine Prävalenz von 12 % (Spanne 0 %–37 %) für mindestens eine depressive Störung und eine Prävalenz von 1,7 % (Spanne 0 %–4 %) für Bipolare Störungen bei 22q11.2Del-Patient*innen berichtet. Zur Diagnostik wurden hier (halb-)strukturierte Diagnostikinterviews nach DSM-Standards durchgeführt (164).

Unter den sieben gefundenen Primärstudien lieferte die bevölkerungsbezogene Studie (nach Hoy et al. geringes RoB) von Patel et al. (2022) qualitativ hochwertige Daten. Nach ICD-9 oder 10 Standards wurden 6563 22q11.2-Betroffene (Durchschnittsalter 30,4 Jahre) nach einer affektiven Störung untersucht und es ergab sich eine Prävalenz von 24,7 % (1621/6563). In der Querschnittsstudie von Schneider et al. (2014) zum Auftreten jeglicher affektiven Störungen bei 22q11.2Del-Betroffenen zeigten sich folgende Ergebnisse für die unterschiedlichen Alters-

gruppen: bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren war die Prävalenz bei 3,3 % (15/456), bei Jugendlichen zwischen 13 und 17 Jahre lag sie bei 11,9 % (41/346), bei jungen Erwachsenen von 18–25 Jahren zeigte sich eine Prävalenz von 18,3 % (59/323). Erwachsene zwischen 26 und 35 Jahren schienen mit einer Häufigkeit von 14,7 % (22/150) und Erwachsene ab 36 Jahren mit einer Häufigkeit von 20,5 % (26/127) betroffen zu sein (20). Zusammengenommen ergab sich daraus eine Prävalenz von 11,6 % (163/1402). Für nicht anderweitig spezifizierte affektive Störungen berechneten sie eine gepoolte Prävalenz von 0,9 % (13/1402). Ähnliche Ergebnisse finden auch Kim et al. mit einer Prävalenz von 2,8 % (4/145) (169) und Yi et al. mit einer Prävalenz von 1,8 % (37/171) für affektive Störungen bei Kindern (durchschnittlich 6,6 bzw. 17,4 Jahre alt) mit 22q11.2Del (174). Zwei weitere Studien mit einem breiteren Altersspektrum fanden ebenfalls Prävalenzen für affektive Störungen. Green et al. fanden in ihrer Querschnittsstudie eine Prävalenz von 15,1 % (26/172) und Tang et al. errechneten eine Prävalenz von 14 % (16/112) für affektive Störungen generell in ihrer Kohortenstudie. Diese Studien orientierten sich bei der Diagnose vor allem an DSM-IV-Kriterien (173, 168). Hoeffding et al. fanden in ihrer Registerstudie eine Prävalenz von 2,1 % (5/244) für affektive Störungen bei einer Gruppe von 244 22q11.2Del-Betroffenen (2).

In Primärstudien berichteten Yi et al. eine Prävalenz von 2,3 % (4/171) für nicht näher bezeichnete depressive Störung (174). Die Kohortenstudie von Tang et al. fand eine Prävalenz von 3 % (3/112) für Depression (173). Schwere depressive Störungen (im Sinne einer major depressive disorder) wurden in einigen wenigen Studien untersucht. So berichteten Green et al. Prävalenzen von 5,8 % (10/172) während Yi et al. eine Prävalenz von 12,3 % (21/171) vorfanden (168, 174). Die Kohortenstudie von Tang et al. zeigte eine Prävalenz von 9 % (10/112) (173). Patel et al. berichteten eine Prävalenz von 8 % (525/6563) für schwere depressive Störungen (171). In der Querschnittsstudie von Schneider et al. (2014) zum Auftreten einer schweren Depression bei 22q11.2Del-Betroffenen zeigten sich folgende Ergebnisse für die unterschiedlichen Altersgruppen: bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren war die Prävalenz bei 2,2 % (10/456), bei Jugendlichen zwischen 13 und 17 Jahre lag sie bei 9,0 % (31/346), bei jungen Erwachsenen von 18–25 Jahren zeigte sich eine Prävalenz von 10,8 % (35/323), Erwachsene zwischen 26 und 35 Jahren schienen mit einer Häufigkeit von 12 % (18/150) und Erwachsene ab 36 Jahren mit einer Häufigkeit von 17,8 % (20/127) betroffen zu sein (20). Insgesamt ergab sich daraus eine Prävalenz von 8,1 % (114/1402).

Zu bipolaren Störungen fanden einige Studien ebenfalls Prävalenzen. Zwei Studien berichteten Prävalenzen von 1 % (16/112) und 0,6 % (37/171) für eine Bipolar I Störung (173, 174). Green et al. fanden in ihrer Querschnittsstudie eine Prävalenz von 0,6 % (1/172) für eine Bipolare affektive Störung (168). Schneider et al. (2014) untersuchten bipolare Störungen oder (hypo)mane Episoden und errechneten Prävalenzen in verschiedenen Altersgruppen: bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren war die Prävalenz bei 0,0 % (0/318), bei Jugendlichen zwischen 13 und 17 Jahre lag sie bei 0,3 % (2/317), bei jungen Erwachsenen von 18–25 Jahren zeigte sich eine Prävalenz von 1,9 % (6/320). Erwachsene zwischen 26 und 35 Jahren schienen mit einer Häufigkeit von 2 % (3/150) und Erwachsene ab 36 Jahren mit einer Häufigkeit von 4 % (5/1270) betroffen zu sein. Die gepoolte Prävalenz errechnete sich hierbei auf 1,1 % (16/1375) (20).

Auch zur Dysthymie konnten Prävalenzen gefunden werden: Yi et al. diagnostizierten eine Dysthymie bei 1,2 % (2/171) (174), Tang et al. fanden eine Dysthymie bei 1 % (1/112) (173)

und Green et al. erfassten dysthyme Störungen bei 11,6 % (29/N=172) der untersuchten 22q11.2Del-Betroffenen (168). Schneider et al. (2014) berichteten Prävalenzen in unterschiedlichen Altersgruppen für Dysthymie: bei Kindern zwischen 6 und 12 Jahren war die Prävalenz bei 1,1 % (5/456), bei Jugendlichen zwischen 13 und 17 Jahre lag sie bei 2,3 % (8/346), bei jungen Erwachsenen von 18–25 Jahren zeigte sich eine Prävalenz von 5 % (16/320). Bei Erwachsene zwischen 26 und 35 Jahren errechnete sich eine Prävalenz von 1,4 % (2/145) und bei Erwachsene ab 36 Jahren eine Prävalenz von 0,9 % (1/110). Daraus ergab sich eine gepoolte Prävalenz von 2,3 % (32/1377) für Dysthymie (20).

Insgesamt wurde eine Prävalenz mit einer Spanne von 1,8 % bis 24,7 % für affektive Störungen bei 22q11.2Del-Betroffenen in sechs Primärstudien (inklusive Registerstudien) festgestellt (siehe Evidenztabelle Psychiatrie Abklärung – Affektive Störungen). Die Ein-Jahres-Prävalenz für affektive Störungen nach DSM-IV oder ICD-10 Kriterien liegt in der allgemeinen Bevölkerung bei circa 10 % (183).

ADHS

Jolin et al. stellten in ihrem systematischen Review, in dem sie sieben Studien mit insgesamt 323 22q11.2Del-Betroffene untersuchten, eine Prävalenz von 38 % (Spanne von 12 %–46 %) für ADHS fest. Dabei wurden (halb-)strukturierte Diagnostikinterviews für psychiatrische Erkrankungen laut DSM-III-R oder DSM-IV durchgeführt (164).

In drei Primärstudien wurden ebenfalls erhöhte Prävalenzen gefunden. Hierbei wurden verschiedenen Diagnoseverfahren, wie standardisierten Fragebögen und strukturierten Interviews, anhand von DSM-IV-Kriterien eingesetzt. – Tang et al. (2014) errechneten in ihrer Kohortenstudie (geringes RoB) eine Prävalenz von 31 % (35/112; Altersspanne von 8 bis 45 Jahren) (173), Yi et al. (2015) fanden in ihrer Kohortenstudie (geringes RoB) eine Prävalenz von 37,4 % (64/171) für ADHS bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit 22q11.2Del (174) und bei der Querschnittsstudie (geringes RoB) von Green et al. (2009) zeigte sich eine Prävalenz von 35,9 % (52/172; Altersspanne von 5 bis 54) (168). In der registerbezogenen Studie (geringes RoB) von Patel et al. (2022) mit einer Stichprobe von 6563 22q11.2Del Patient*innen (Durchschnittsalter von 30,4 Jahren) wurde – anhand von ICD 9 und 10 Kriterien – eine Prävalenz von 3,4 % (223/6563) für ADHS definiert (171). Eine ähnliche Prävalenz von 6,2 % (9/145) fanden Kim et al. (2016) bei ihrer retrospektiven Studie (moderates RoB), bei der 145 Kinder mit 22q11.2Del untersucht wurden (169). In einer anderen Studie (moderates RoB) stellten Leader et al. (2020) eine Prävalenz von 20,8 % (31/149) für ADHS bei Kindern und Jugendlichen mit 22q11.2Del fest (170). Eine ähnliche Prävalenz von 28,3 % (30/108) fanden Eaton et al. (2019) bei ihrer Querschnittsstudie (geringes RoB) für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene 22q11.2Del (167). Zur Diagnose wurden in diesen beiden Studie Fragebögen und Interviews verwendet. Auch die Querschnittsstudie (geringes RoB) von Schneider et al. (2014) stellte ADHS in einer Population von 1402 Betroffenen dar. Sie diagnostizierte mithilfe von strukturierten Interviews in 28,6 % der Betroffenen (253/1402) eine ADHS. Folgende Prävalenzen wurden hierbei in unterschiedlichen Altersgruppen beobachtet: bei der Altersgruppe von 6-12 Jahren ergab sich eine Prävalenz von 37,1 % (161/434), in der Gruppe von 13–17 Jahren zeigte sich eine Prävalenz von 23,9 % (63/264) und bei Betroffenen über 18 Jahren wurde eine Prävalenz von 15,6 % (29/186) berechnet (20). Die *Updated clinical practice recommendations* für Kinder stützte sich ebenfalls auf die Studie von Schneider et al.

(2014) und berichtet eine Prävalenz von 40 % für ADHS bei 22q11.2Del-Betroffenen (4). Hoffding et al. diagnostizierten in ihrer Registerstudie bei 2,5 % (6/244) der 22q11.2Del-Betroffenen eine hyperkinetische Störung (2).

Insgesamt wurde eine Prävalenz mit einer Spanne von 2,5 %–37,4 % für ADHS bei 22q11.2Del-Betroffenen in neun Primärstudien (inklusive Registerstudien) festgestellt (siehe Evidenztabelle Psychiatrie Abklärung – ADHS). Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern in der allgemeinen Bevölkerung liegt weltweit bei 5 % und hat sich über die letzten Jahrzehnte nicht verändert (184). Einige Studien zeigen, dass Personen mit 22q11.2Del häufiger betroffen sind.

Störung des Sozialverhaltens inklusive oppositionelle Verhaltensstörung

In der Meta-Analyse von Glasson et al. bei der drei Studien mit insgesamt 909 Teilnehmenden eingeschlossen wurden, konnte eine Prävalenzspanne von 10 %–14 % bei oppositionellen Verhaltensstörungen bei 22q11.2Del beobachtet werden (163). Eine Störung des Sozialverhaltens (conduct disorder) konnte bei 0 % der Untersuchten beobachtet werden. Jolin et al. stellten in ihrem Systematischen Review, bei dem sechs Studien mit 297 Teilnehmenden eingeschlossen wurden, eine Prävalenz von 18,5 % für oppositionelle Verhaltensstörungen mit einer Spanne von 0 %–43% während in der Kontrollgruppe 14 % eine oppositionelle Verhaltensstörung aufwies (164)). Die Diagnose wurde bei beiden Studien anhand von DSM-III-R oder DSM-IV-Kriterien gestellt. Eine Erklärung zur breiten Prävalenzspanne wurde in dem Review nicht gegeben.

Zwei weitere Primärstudien fanden Prävalenzen zu oppositionellen Verhaltensstörungen. Die Querschnittsstudie (geringes RoB) von Schneider et al. (2014) fand folgende Ergebnisse: bei 744 22q11.2Del-Betroffenen ergab sich bei 6–12 Jahre alten Kindern eine Prävalenz von 14,2 % (57/400), bei betroffenen Jugendlichen von 13–17 Jahren zeigte sich eine Prävalenz von 14,8 % (25/229) und bei jungen Erwachsenen über 18 Jahren ergab sich eine Prävalenz von 6,1 % (7/115) (20). Zusammengefasst konnte so eine Prävalenz von 12 % (89/744) festgestellt werden. Green et al. (2009) stellten in ihrer Querschnittsstudie (geringes RoB) eine Prävalenz von 19 % (23/172) für oppositionellen Verhaltensstörungen bei 22q11.2Del-Betroffenen fest. Zur Diagnose wurden hier in den verschiedenen Kohorten ähnliche Methoden verwendet. Vorwiegend kamen standardisierte Fragebogenverfahren zum Einsatz (168).

Verhaltensstörung im Sinne von conduct disorder wurden nicht (0 % bei Green et al. (168)) bzw. mit einer sehr niedrigen Prävalenz von 1,5 % (2/138; bei den Untersuchten ≥18 Jahren; gepoolt: 0,3 %; 2/634) beobachtet (20).

Insgesamt konnte eine Prävalenz mit einer Spanne von 12 %–19 % für oppositionelle Verhaltensstörung und 0 % bis 0,3 % für conduct disorder bei 22q11.2Del-Betroffenen in zwei Primärstudien (inklusive Registerstudien) festgestellt werden (siehe Evidenztabelle Psychiatrie Abklärung – oppositionelle Verhaltensstörung). Die Prävalenz für oppositionelle Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen variiert zwischen 1 % und 11 % mit einer geschätzten Durchschnittsprävalenz von 3,3 %. (185). Die gefundenen Primärstudien, die Meta-Analyse und das Review zeigen, dass Personen mit 22q11.2Del häufiger betroffen sind.

Zwangsstörung

Für Zwangsstörungen wurde im systematischen Review (Einschluss von sechs Studien) von Jolin et al. eine Prävalenz von 8 % (Spanne 0 %–16 %) bei 297 22q11.2Del berichtet. Zur Diagnostik wurden hiervorwiegend halbstrukturierte oder strukturierte Interviews für psychiatrische Erkrankungen laut DSM-III-R oder DSM-IV verwendet (164).

Es konnten drei Primärstudien identifiziert werden, die Prävalenzen für Zwangsstörungen berichteten. Leader et al. (2020) fanden in ihrer Studie (moderates RoB) bei Kindern und Jugendlichen mit 22q11.2Del eine Prävalenz von 2 % (3/149) (170), in der Kohortenstudie (geringes RoB) von Yi et al. (2015) ergab sich eine Prävalenz von 7 % (12/171; Altersdurchschnitt von 17,4 Jahren) (174) und in der Querschnittsstudie (geringes RoB) von Green et al. (2009) zeigte sich eine Prävalenz von 15,7 % (27/172) für 22q11Del-betroffene zwischen 5 und 54 Jahren. Zur Diagnose wurden in diesen Studien strukturierte Interviews und Fragebögen nach DSM-IV Kriterien zur Hand genommen (168).

Aus den drei Primärstudien und dem systematischen Review konnte eine Prävalenz von 2 % bis 15,7 % für Zwangsstörungen bei 22q11.2Del-Betroffenen beobachtet werden (siehe Evidenztabelle „Psychiatrie – Abklärung, Zwangsstörung“). Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter sind relativ häufige Störungen. Im Jugendalter betragen die Prävalenzraten 1 %–3,6 %. Die Prävalenzrate im Jugendalter ist ähnlich hoch wie im Erwachsenenalter (1–3 %), wobei Prävalenzen im Kindesalter niedriger (0,03 %–1,8 %) sind (186, 187).

Psychotische Störung

In der Meta-Analyse von Glasson et al., die drei Studien (N=909) einschloss, konnte eine Prävalenzspanne von 0 %–5 % für psychotische Störungen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit 22q11.2Del beobachtet werden (163). Jolin et al. stellten in ihrem systematischen Review unter Einschluss von vier Studien (N=98) eine höhere Prävalenz von 22 % mit einer Spanne von 11–32 % fest (164). Zur Diagnose wurden in diesen beiden Studien DSM-III-R und DSM-IV Kriterien herangezogen (164, 163). In zwei Internationalen Leitlinien, bei denen 1545 bzw. 894 Studien eingeschlossen wurden, stellten sich ebenfalls erhöhte Prävalenzen von 10 % für Kinder und ein 20-fach erhöhtes Risiko für Psychosen bei Erwachsenen mit 22q11.2DS heraus (23, 4).

Die Querschnittsstudie (geringes RoB) von Schneider et al. (2014) fand in ihren Untersuchungen von 1401 Betroffenen folgende Ergebnisse für nicht anderweitig spezifizierte psychotische Störungen: in der Altersgruppe von 6–12 Jahren errechnete sich eine Prävalenz von 1,8 % (8/456), in der Gruppe der 13- bis 17-Jährigen zeigte sich eine Prävalenz von 4,1 % (14/346). Die jungen erwachsenen Betroffenen im Alter von 18–25 Jahren wiesen eine Prävalenz von 9 % (29/323) auf, die 26–35-Jährigen zeigten eine Prävalenz von 9,3 % (14/150) und die letzte Altersgruppe ab 36 Jahren wies eine Prävalenz von 13,5 % (17/126) auf. Insgesamt wurde eine Prävalenz von 5,8 % (82/1401) berichtet (20). Für „brief psychotic disorder“ fand diese Studie bei 1073 22q11.2Del-Betroffenen eine Prävalenz von 0,56 % (6/1073). Weitere Studien fanden ebenfalls unterschiedliche Prävalenzen: Green et al. berichteten in ihrer Querschnittsstudie (geringes RoB) eine Prävalenz von 9,9 % (17/172) für jegliche psychotische Störung (N=172; Altersspanne von 5 bis 54 Jahre), Tang et al. (geringes RoB) errechneten in ihrer Kohortenstudie eine Prävalenz von 3,6 % (4/112) für nicht anderweitig spezifizierte Psychose und eine Prävalenz von 10,7 % (12/112) für Psychosen (N=112; Altersspanne von 8 bis 45

Jahre) und Yi et al. (geringes RoB) errechneten in ihrer Kohortenstudie eine Prävalenz von 1,8 % (3/171; Altersdurchschnitt: 17,4 Jahre) für nicht anderweitig spezifizierte Psychosen (174, 173, 168).

Insgesamt wurde eine Prävalenz mit einer Spanne von 1,8 % bis 9,9 % für psychotische Störungen in vier Primärstudien (inklusive Registerstudien) festgestellt (siehe Evidenztabellen Psychiatrie Abklärung – psychotische Störungen). Die Lebenszeitprävalenz von Psychosen beträgt bei der deutschen Gesamtbevölkerung 1 % bis 2 % (188).

Schizophrenie

Jolin et al. (2012) untersuchten in einem systematischen Review mit sieben eingeschlossenen Studien die Prävalenz von Schizophrenie bei 22q11.2Del-Betroffenen. Sie berichteten eine Prävalenz von <1 % (Spanne 0 %–2 %) für Schizophrenie bei 22q11.2Del (164). In der Internationalen Leitlinie von Boot et al. (2023), wurde der Fokus auf fünf der 894 Studien mit 22q11.2Del-Betroffenen gelegt. Hier ließ sich Schizophrenie bei jedem vierten bis fünften Erwachsenen feststellen (23).

Laut der groß angelegten Querschnittstudie (geringes RoB) von Patel et al. wurde anhand von ICD-9 und 10-Kriterien eine Prävalenz von 14 % (919/6563) für Schizophrenie und andere psychotische Störungen in einer Population von 6563 Personen mit 22q11.2Del definiert (171). Die Registerstudie (geringes RoB) von Hoeffding et al. fand anhand von ICD-8 und 10-Kriterien eine Prävalenz von 1,6 % (4/244) für Schizophrenie bei 244 22q11-Del-Betroffenen in einer populationsbasierten dänischen Kohorte (2). Für unterschiedliche Altersgruppen wurden in einer Querschnittstudie (geringes RoB) von Schneider et al. (N=1402) folgende Ergebnisse für jegliche Schizophrenie-Spektrum-Störung beobachtet: im Alter von 6–12 Jahren ergab sich eine Prävalenz von 1,97 % (9/456), bei der Gruppe der 13- bis 17-Jährigen zeigte sich eine Prävalenz von 10,1 % (35/346), die 18- bis 25-Jährigen wiesen eine Prävalenz von 23,5 % (76/323) auf, in der Gruppe der Personen von 26–35 Jahren ergab sich eine Prävalenz von 41,3 % (62/150) und die Personen über 36 Jahren zeigten eine Prävalenz von 41,7 % (53/127). Die gepoolte Prävalenz betrug dabei 16,7 % (235/1402) (20). Außerdem wurden gepoolte Prävalenzen für Schizophrenie (8,97 %; 119/1327), Schizoaffective Störung (1,66 %; 22/1327) und Schizophrenieform Störung (0,38 %; 4/1049) berechnet. Genauere Prävalenzen in den einzelnen Altersgruppen finden Sie hierzu in der Evidenztabelle „Psychiatrie – Abklärung“ unter „Schizophrenie“. Weitere Studien fanden ebenfalls Prävalenzen von 1,4 % (2/145), 3,8 % (6/156) und 4,7 % (8/171) für Schizophrenie bei Patient*innen mit 22q11.2Del (169, 175, 174). Zwei weitere Querschnittstudien (geringes RoB) fanden in einer breiten Altersspanne etwas höhere Prävalenzen von 5,8 % (10/N=172) und 5 % (6/N=112) für Schizophrenie bei 22q11Del-Betroffenen (168, 173). Vor allem strukturierte Interviews und Fragebögen anhand von DSM-IV und ICD-10 Kriterien wurden in diesen Studien zur Diagnose herangezogen. Green et al. untersuchte Personen mit 22q11.2Del im Alter von 5 bis 54 Jahren (168), während Tang et al. in der Kohortenstudie Personen im Alter von 8 bis 45 Jahre einschloss (173). Eine letzte Studie beobachtete eine Prävalenz von 10 % (10/104) für jegliche Schizophrenie-Spektrum-Störung (172). Dabei fanden sich folgende Prävalenzen in den verschiedenen Altersgruppen: in der Altersgruppe von 6-11 Jahren betrug die Prävalenz 0 % (0/45), bei den 12- bis 17-Jährigen waren 8 % (3/39) der Untersuchten betroffen und bei den 22q11.2Del-Patient*innen >18 Jahren zeigte sich eine Prävalenz von 35 % (7/20).

Insgesamt wurde eine Prävalenz mit einer Spanne von 1,4 %–16,7 % bei Schizophrenie in neun Primärstudien (inklusive Registerstudien) festgestellt (siehe Evidenztabellen „Psychiatrie – Abklärung, Schizophrenie“). Schizophrenie ist eine relativ seltene Erkrankung, die in der Allgemeinbevölkerung eine Prävalenz von circa 4,8 auf 1000 Personen beziehungsweise eine Lebenszeitprävalenz von 4,6-7,2 auf 1000 Personen aufweist (189). Es besteht also bei 22q11.2 Patient*innen ein vielfach erhöhtes Risiko für Schizophrenie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Psychiatrie“ wurden die oben beschriebenen Komorbiditäten ausgewählt und in die Evidenztabellen eingefügt. Neben den beschriebenen und hier berichteten Komorbiditäten und den dazugehörigen Prävalenzen aus der systematischen Suche, wurden weitere Komorbiditäten (inklusive Prävalenzen) in den Studien berichtet. Diese sollen zur Vollständigkeit hier genannt werden.

Weitere in der Literatur genannte Symptome bei Patient*innen mit Deletionssyndrom 22q11.2: Persönlichkeitsstörung, Störungen der Impulskontrolle, Alkoholbedingte Störung (171, 179), Substanzbezogene Störung (171, 179, 20, 173), Anpassungsstörung (171), Soziale Ängste, (170), Schlafprobleme (170), schizoaffective Störung (20, 172, 168), wahnhaftige Störung (20, 172, 173), posttraumatische Belastungsstörung (20, 168), eindeutige Halluzinationen, unter-schwellige Halluzinationen, unterschwellige Wahnvorstellungen (172), Essstörung (168).

Duplikationssyndrom 22q11.2

Aufgrund der geringen Anzahl an Studien zum Duplikationssyndrom 22q11.2 wurden Prävalenzstudien mit weniger als 100 Patient*innen nicht ausgeschlossen. Die eingeschlossenen Studien stellen teilweise daher eine kleine Stichprobengröße dar.

Angststörungen

Zur Definition der Prävalenz bei Angststörungen bei 22q11.2Dup wurden insgesamt zwei retrospektive Primärstudien gefunden. Drmic et al. (2022) fanden in ihrer Studie Angststörungen bei sieben von insgesamt 22 Personen (31,8 %) mit 22q11.2Dup (2–14 Jahre), welche als Proband*innen eingeschlossen wurden. Die Diagnose wurde anhand validierter Fragebögen sowie unter Verwendung von psychologischen Berichten und Schulakten gestellt (176). In einer anderen retrospektiven Studie diagnostizierte man bei fünf von 28 22q11Dup-Betroffenen (4,1 – 56,7 Jahre) Angststörungen (20 %). Zur Diagnosestellung wurden hier digitale medizinischen Aufzeichnungen inklusive validierter Fragebögen zur Diagnosestellung analysiert (177).

Zusammenfassend wurde also in verschiedenen Studien eine Prävalenzspanne von 20 %–31,8 % (Evidenztabellen zu Duplikationssyndrom 22q11.2 Angststörungen) gefunden, was für eine höhere Prävalenz bei 22q11.2Dup-Betroffenen spricht. Angststörungen zählen in der allgemeinen Bevölkerung zu den häufigsten psychischen Erkrankungen mit einer Ein-Jahres-Prävalenz von 14 % (181). Einige Studien weisen darauf hin, dass die Prävalenz bei 22q11.2Dup-Patient*innen erhöht sind.

Autismus-Spektrum-Störungen

Zwei retrospektive Studien fanden Autismus bei einer von 22 Personen (5 %, 2–14 Jahre) bzw. bei drei von 24 (13 %, 4,1–56,7 Jahre) Personen (176, 177). Die Studien nutzen validierte Fragebögen sowie psychologische Berichte und Schulakten oder medizinische Aufzeichnungen für die Diagnosestellung. Zwei von elf 22q11Dup-Betroffenen (18,2 %, 3–13 Jahre) wurden in der Beobachtungsstudie von Van Campenhout et al. anhand einer Elternbefragung und validierten Fragebögen mit Autismus diagnostiziert (180). Zwei weitere Studien beobachteten etwas höhere Prävalenzen: Die Beobachtungsstudie von Wenger et al. mit 37 Personen im Alter von 2,9 bis 46,7 Jahre (Durchschnitt 14 Jahre) mit 22q11.2Dup diagnostizierte die Autismus-Spektrum-Störung auf zwei verschiedene Wege. Bei allen Teilnehmenden wurden Fragebogen für die Eltern und Überprüfung der Krankenakten genutzt während bei 20 Personen der Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R) und bei 12 Personen der Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R) und Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) verwendet wurde. Basierend auf Akteneinsicht wurden fünf von 37 (14 %) 22q11Dup-Betroffene mit ASD diagnostiziert, während Diagnosen anhand der Fragebögen ADI/ADOS bei fünf von 20 (25 %) 22q11Dup-Betroffenen vergeben wurden (178). In der populationsbasierten Registerstudie von Olsen et al. (2018), in der 104 Menschen im Durchschnittsalter von 19,1 Jahre mit 22q11.2Dup eingeschlossen waren, wurde die Diagnose Autismus nach ICD-10: F84.0–F84.9 mit einer Prävalenz von 30 % diagnostiziert. (3).

Zu Autismus-Spektrum-Störungen bei 22q11.2Dup wurde insgesamt fünf Studien mit einer Prävalenzspanne von 5 % bis 38 % (Evidenztabelle zu Duplikationssyndrom 22q11.2 Autismus-Spektrum-Störung) gefunden. Die Prävalenz der Autismus-Spektrum-Störung bei Kindern in der allgemeinen Bevölkerung wird weltweit bei unter 1 % vermutet (182). Einige Studien lassen vermuten, dass 22q11.2Dup-Betroffene häufiger betroffen sind.

Affektive Störungen

In der gefundenen Evidenz zu affektiven Störungen bei 22q11Dup-Betroffenen wird lediglich von (schweren) Depressionen berichtet.

Insgesamt wurden nur zwei Primärstudien mit Prävalenzen zu affektiven Störungen bei 22q11Dup-Betroffenen gefunden. In einer sehr kleinen retrospektiven Studie von Drmic et al. (N=22) bei sehr jungen Kindern konnte keine Diagnose für Depressionen gestellt werden. In einer repräsentativeren Registerstudie von Olsen et al. mit 104 22q11Dup-Patient*innen konnten schwere depressive Störungen jedoch bei 21 Personen mit dem Durchschnittsalter von 19,1 Jahren, also bei 20 % diagnostiziert werden. Bipolare Störungen wurden jedoch nur bei <3 % der 104 22q11.2Dup-Patient*innen diagnostiziert, wobei eine Prävalenz nicht berichtet wurde (176, 3). Für die Diagnose wurden validierte Fragebögen verwendet bzw. die Diagnose nach ICD-10: F32-F33 Kriterien festgelegt.

Insgesamt ist von einer Prävalenzspanne von 0 %–20 % für affektive Störungen bei Menschen mit 22q11.2Dup auszugehen (Evidenztabelle zu Duplikationssyndrom 22q11.2 Affektive Störungen). Die Ein-Jahres-Prävalenz für affektive Störungen nach DSM-IV oder ICD-10 Kriterien liegt wie schon beschrieben in der allgemeinen Bevölkerung bei 10 % (183).

ADHS

Um die Prävalenz von ADHS bei 22q11.2Dup-Betroffenen zu untersuchen, wurden in der Recherche insgesamt vier Primärstudien gefunden: in der retrospektiven Studie von Drmic et al.

wurden vier der 22 Teilnehmenden (18 %, 2–14 Jahre) mit ADHS diagnostiziert, in der retrospektiven Studie von Verbesselt et al. waren es 11 der 25 22q11Dup-Patient*innen (44 %, 4,1–56,7 Jahre) und die Registerstudie von Olsen et al. berichtet ADHS bei 46 der 104 Studienteilnehmenden (44 %, Durchschnittsalter 19,1 Jahre) (176, 177, 3). Die Diagnostik erfolgte anhand validierter Fragebögen (176, 177) sowie der Kriterien nach ICD-10: F90.0 (3). Die Beobachtungsstudie von Van Campenhout et al. (hohes RoB) diagnostizierte ADHS bei drei von elf (27,3 %) 22q11Dup-Betroffenen (3-13 Jahre) anhand von Elternbefragungen und validierten Fragebögen (180).

Insgesamt ist ADHS in einer Prävalenzspanne von 18 % bis 44 % bei Menschen mit Duplikationssyndrom 22q11.2 zu beobachten (Evidenztabellen zu Duplikationssyndrom 22q11.2 ADHS). Die Prävalenz von ADHS bei Kindern in der allgemeinen Bevölkerung liegt weltweit bei 5 % (184). Die berichteten Prävalenzen bei Menschen mit Duplikationssyndrom 22q11.2 liegen also deutlich über der allgemeinen Prävalenz von 5 %.

Oppositionelle Verhaltensstörung

Zur Definition der Prävalenz der oppositionellen Verhaltensstörung bei 22q11.2Dup wurde nur eine retrospektive Primärstudie gefunden, welche eine Prävalenz von 3,6 % (177) in einer relativ kleinen Stichprobe (1/28, 4,1–56,7 Jahre, Durchschnittsalter 17,11 Jahre) berichtete. Digitale medizinische Aufzeichnungen inklusive Screening-Instrumenten und Fragebögen wurden hier für die Diagnose analysiert (Evidenztabellen zu Duplikationssyndrom 22q11.2 Oppositionelle Verhaltensstörung). Die Prävalenz für oppositionelle Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugendlichen variiert zwischen 1 % und 11 % mit einer geschätzten Durchschnittsprävalenz von 3,3 % (185). Die gefundene Prävalenz von 3,3 % bei 22q11.2Dup-Betroffenen scheint hier nicht erhöht zu sein. Es ist jedoch zu erwähnen, dass die eingeschlossene Population ein recht hohes Durchschnittsalter für die Diagnose aufweist, welche häufig bei Kindern auftritt. Eine höhere Prävalenz kann ggf. vorliegen.

Zwangsstörung

Es wurde keine Studie gefunden, die über die Prävalenz von Zwangsstörung bei 22q11.2Dup berichtet.

Psychotische Störungen

Es wurde keine Studie gefunden, die über die Prävalenz von psychotischen Störungen bei 22q11.2Dup berichtet.

Schizophrenie

Zur Definition der Prävalenz von Schizophrenie bei 22q11.2Dup wurde eine Registerstudie ausgewählt. Diese untersuchte die Prävalenz von Schizophrenie in einer Population von 58 Personen mit 22q11.2Dup, wobei eine Prävalenz von 0 % berichtet wurde (2). Außerdem wurden zwei weitere Studien ausgewählt, die etwas höhere Prävalenzen berichteten: Die Registerstudie von Olsen et al. diagnostizierte bei vier von 104 22q11Dup-Patient*innen (Durchschnittsalter 19,1 Jahre) Schizophrenie und die retrospektive Studie von Verbesselt et al. berichtete von einer Person mit Schizophrenie in einer Gruppe mit 28 22q11Dup-Betroffenen (3,6 %, 4,1-56,7 Jahre) (3, 179, 177). Die Diagnose wurde anhand validierter Fragebögen (177, 179), nach den ICD-8-Kriterien (2) und den ICD-10-Kriterien (2, 3) gestellt.

Schizophrenie ist – wie oben schon beschrieben – eine relativ seltene Erkrankung, die in der Allgemeinbevölkerung eine Prävalenz von circa 4,8 von 1000 Personen beziehungsweise eine Lebenszeitprävalenz von 4,6-7,2 von 1000 Personen aufweist (189). Insgesamt sind die gefundenen Prävalenzen in den drei Studien also nicht, bzw. nur etwas höher im Vergleich zur Prävalenz der Allgemeinbevölkerung von 0,5 %. Diesbezüglich äußern sich Olsen et al. ebenfalls in ihrer Diskussion, indem sie anmerken, dass ihre Stichprobe mit einem sehr niedrigen Altersdurchschnitt nicht repräsentativ genug ist, um sagen zu können, ob die Prävalenz für Schizophrenie bei 22q11Dup-Betroffenen tatsächlich im Vergleich zur allgemeinen Prävalanz erhöht ist (3).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Der Evidenzgrad nach GRADE ist für die systematischen Reviews bzw. Meta-Analyse sehr niedrig. Die Registerstudien (171, 20, 2) erreichten eine hohe Qualität und haben ein geringes RoB (8, 9 bzw. 10 von 10 Punkten). Eine Bewertung nach GRADE über alle Primärstudien hinweg ergibt insgesamt einen sehr niedrigen Evidenzgrad für alle Endpunkte (0, ⊕). Allerdings wird – trotz der geringen Qualität der Evidenz – welche anzunehmend vor allem auf die insgesamt geringe Studienlage bei seltenen Erkrankungen zurückzuführen ist – ein Empfehlungsgrad A vergeben. Ausschlaggebend ist die schwere Auswirkung nicht erkannter psychischer Erkrankungen auf Lebensqualität, Funktionsniveau, Folgemorbidität und sozioökonomischen Status. Der potentielle Schaden der empfohlenen Intervention ist dabei gegenüber dem potentiellen Nutzen gering. Die notwendigen Ressourcen sind gegenüber dem Nutzen vertretbar.

3.3	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei der Beurteilung der Psychopathologie von Kindern und Erwachsenen mit Deletionssyndrom 22q11.2 sollten die Wechselwirkungen körperlicher Erkrankungen z. B. Hypoparathyreoidismus, Schilddrüsenfunktionsfunktions, Schmerzen mit psychischen Funktionsbereichen, z. B. Kognition, Aufmerksamkeit, Sprache berücksichtigt werden.	
Grundlage	<u>Leitlinienadaptation:</u> <u>Leitlinien im AWMF-Register:</u> - S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen (051-028) (190): [Angsterkrankungen sind überzufällig häufig mit komorbiden Erkrankungen wie Schilddrüsenerkrankungen, Atemwegserkrankungen, Arthritis, Migräne oder Allergieerkrankungen assoziiert (Sareen et al., 2006).“ Hintergrundtext] - S3-Leitlinie Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter (028-047) (191): [„Bezüglich folgender Ausbildungsinhalte sollen Personen qualifiziert sein oder werden, die für Menschen mit Autismus-Spektrum-Störung psychosoziale Interventionen anbieten: (...) wissenschaftlich fundierte Kenntnisse über (...) ätiologischen Hintergrundes, wichtiger komorbider psychischer und körperlicher	

	Erkrankungen und Differentialdiagnosen“. Empfehlung aufgrund Experten-Konsens, starker Konsens] - Leitlinie Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen (028-043), Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen (038-019) (193) (in Überarbeitung) (192); Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (nvl-005) (193): [„Die Wechselwirkungen zwischen somatischen und psychischen Erkrankungen sind vielfältig und besonders für depressive Störungen gut belegt.“ Hintergrundtext] - S3-Leitlinie Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter (028-045) (194): [„Bestehen Hinweise auf koexistierende psychische Störungen oder körperliche Erkrankungen oder erscheint die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen psychischen Störungen oder gegenüber somatischen Erkrankungen erforderlich, sollte eine Überweisung zu einem Spezialisten aus dem entsprechenden Fachgebiet erfolgen, falls die eigenen Möglichkeiten zur Abklärung und Behandlung nicht ausreichen.“ Empfehlung im Experten-Konsens, starker Konsens] - S3-Leitlinie Störungen des Sozialverhaltens: Empfehlungen zur Versorgung und Behandlung (28-020) (195): [„Neben dem hohen Risiko wesentliche Aufgaben der Entwicklung nicht zu meistern (...) besteht zudem ein hohes Risiko für weitere psychische oder auch somatische Erkrankungen (...)“ Hintergrundtext] - S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie von Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter (028-007) (196), Zwangsstörungen (038-017) (187): [„Routinemäßiger Einsatz diagnostischer Maßnahmen: Die Diagnose soll gestellt werden auf der Grundlage: a) einer umfassenden strukturierten Exploration des Kindes/Jugendlichen, der Eltern, im Bedarfsfall auch weiterer Bezugspersonen (...) zu körperlichen Erkrankungen (...) der körperlichen und insbesondere der neurologischen Untersuchung mit Beurteilung des Entwicklungsstandes. Empfehlung aufgrund Experten-Konsens, starker Konsens] - Schizophrenie (038-009) (197): [Menschen mit erhöhtem Psychoserisiko soll ein Screening angeboten werden auf depressive Störungen und den Konsum psychoaktiver Substanzen (insbesondere auf noradrenerg und dopaminerg wirksame Drogen wie Amphetamine, Cannabis, Kokain) Eventuelle Komorbidität mit körperlichen Erkrankungen soll beachtet werden. Empfehlung aufgrund Experten-Konsens, starker Konsens]
	Konsensstärke: 10/10, 100 %

Hintergrundtext:

Auf Grundlage der bestehenden Leitlinien im AWMF-Register besteht eine Interaktion der beschriebenen somatischen und psychischen Komponenten. Aufgrund des typischen Erkrankungsmuster beim Syndrom ist davon auszugehen, dass Wechselwirkungen z. B. Hypoparathyreoidismus, Schilddrüsenfehlfunktion, Schmerzen mit psychischen Funktionsbereichen, auftreten und berücksichtigt werden sollten. Entsprechend erfolgte eine Adaptation der bestehenden Leitlinienstatements und -empfehlungen bezogen auf 22q11.2DS als Syndrome mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung von psychischen Erkrankungen, bei welchen regelhaft somatische Komorbidität besteht.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Obwohl zu dem 22q11.2DS nur sehr wenige Leitlinien bestehen, ist ein hoher Empfehlungsgrad gerechtfertigt, wenn die potenziellen Vorteile einer Intervention das Potenzial haben, erhebliche psychische Leiden zu lindern, potentielle körperliche Wechselwirkungen frühzeitig abzuklären und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Die ist für diese Empfehlung gegeben.

3.4	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: B ↑	Angesichts der hohen Disposition für psychische Erkrankungen sollte eine engmaschige Weiterbetreuung gewährleistet werden bei Betroffenen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2.	
<u>Qualität der Evidenz 22q11.2Del:</u> Prävalenz Angststörungen: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (0) Prävalenz Autismus: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (0) Prävalenz Affektive Störungen: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (0) Prävalenz ADHS: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (0) Prävalenz OV: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (0)	(163–168, 2, 169–171, 20, 172–174) <u>Evidenztabelle zu: Psychiatrie Abklärung</u> Angststörungen (163, 164, 23, 4, 171, 170, 167, 174, 20, 173, 168) Autismus (167, 169, 20, 2, 165, 166, 4) Affektive Störungen (163, 164, 171, 169, 174, 20, 173, 168, 2) ADHS (164, 4, 171, 170, 167, 169, 174, 20, 173, 168, 2) Oppositionelle Verhaltensstörung (OV) (163, 164, 20, 168) Zwangsstörungen (170, 174, 168, 164) Schizophrenie (164, 23, 171, 2, 169, 175, 174, 172, 20, 173, 168) Psychotische Störungen (163, 164, 4, 23, 174, 20, 173, 168)	

Prävalenz Zwangsstörungen: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (0) Prävalenz Schizophrenie: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (⊕) Prävalenz Psychotische Störungen: Reviews sehr niedrig (0); PS sehr niedrig (⊕)	
<u>Qualität der Evidenz 22q11.2Dup:</u> Prävalenz Angststörungen: sehr niedrig (0) Prävalenz Autismus: sehr niedrig (0) Prävalenz Affektive Störungen: sehr niedrig (0) Prävalenz ADHS: sehr niedrig (0) Prävalenz OV: sehr niedrig (0) Prävalenz Schizophrenie: sehr niedrig ⊕	(176, 177, 3, 178–180, 2) <u>Evidenztabelle zu: Psychiatrie Abklärung</u> Angststörungen (176, 177, 179) Autismus (176, 177, 3, 178–180) Affektive Störungen (176, 3) ADHS (176, 177, 3, 179, 180) ADHS (176, 177, 3, 180) Oppositionelle Verhaltensstörung (OV) (177) Schizophrenie (177, 2, 3, 179)
	Konsensstärke: 10/10, 100 %

Hintergrundtext:

Aufgrund der hohen Prävalenzen (siehe Erklärungstext der vorherigen Empfehlung) sollte eine engmaschige Nachsorge umgesetzt werden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Der Evidenzgrad nach GRADE ist für die systematischen Reviews bzw. Meta-Analyse niedrig bis sehr niedrig. Die Registerstudien (171, 20, 2) erreichten eine hohe Qualität dar und haben ein geringes RoB (8, 9 bzw. 10 von 10 Punkten). Eine Bewertung nach GRADE über alle Primärstudien hinweg ergibt hingegen einen sehr niedrigen Evidenzgrad für alle Endpunkte (0, ⊕). Aufgrund des hohen zu erwartenden Nutzens der Empfehlung hinsichtlich Ressourcen/Verhinderung von Folgemorbidität, individueller Patient*innenperspektive und Relevanz hinsichtlich der Lebenserwartung wird dabei ein Empfehlungsgrad B vergeben.

3.5	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte das mögliche Vorliegen von Lernstörungen/Intelligenzminderung sowie komorbiden körperlichen Erkrankungen, Symptomen und Behandlungen besondere Berücksichtigung im Rahmen der Psychodiagnostik finden.	
Grundlage	<u>Leitlinienadaptation:</u> - S2k-Leitlinie Intelligenzminderung (028-042) (30): „Da Menschen mit IM vulnerabler für somatische Erkrankungen und psychische Störungen sind, sollen diese sowohl in der Diagnostik als auch Therapie berücksichtigt werden.“ Empfehlung aufgrund Expertenkonsens, Konsensstärke 100 %] - Updated Guideline (4): „Cognitive deficits occur in most children, typically in sustained attention, executive function, memory, and visuo-spatial perception and processing. (...) Formal neuropsychological testing is strongly recommended for all children. (...) At all stages, there needs to be monitoring of changing and increasing environmental demands with age and flexibility to avert undue stress. A multidisciplinary approach, integrating findings from all involved is crucial.“]	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext:

Eine Berücksichtigung der Lern-/Intelligenzminderung wird in der aktualisierten internationalen Leitlinie zum Management von Kindern mit 22q11.2Del empfohlen (4). Darauf weist auch die Leitlinie Intelligenzminderung (028-042) hin (30).

Die Diagnostik psychischer Störungen im Zusammenhang mit geistigen Behinderungen kann bei Patient*innen mit 22q11.2DS eine Herausforderungen darstellen. Hierbei ist es von Bedeutung, dass die Einordnung von Verhaltensauffälligkeiten als immanentes Symptom der Intelligenzminderung bzw. des Syndroms (sog. Overshadowing) vermieden wird.

Es ist davon auszugehen, dass die aktuell bestehenden Leitlinien zur Intelligenzminderung auch für Betroffene mit 22q11.2DS gelten (30). Zudem verweisen Boot et al. auf die Herausforderung bei der Diagnose psychiatrischer Störungen bei 22q11.2Del (23). Es erfolgte eine Adaptation der Hinweise der bestehenden genannten Leitlinien auf 22q11.2DS.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Bezugnehmend auf bestehende Leitlinien gibt die Empfehlung dahingehend Anleitung Komorbiditäten und Besonderheiten auf individueller Patient*innenperspektive als zentral zu berücksichtigen. Hierdurch wird es zu einer gezielten und best möglichen Behandlung kommen, bei der ein interdisziplinärer Ansatz zur Geltung kommt. Hierdurch wird es zur Verhinderung von Folgemorbidität kommen, Prioritäten der/s einzelnen Patient*in werden ins Zentrum gerückt und Ungerechtigkeiten aufgrund von weniger individualisierten Ansätzen werden vermieden.

Der Nettonutzen der Empfehlung überwiegt den als vernachlässigbar zu sehenden möglichen Schäden.

5.5.3 Immunologie, Hämatologie und Onkologie



Das folgende Kapitel befasst sich mit der Schlüsselfrage „Abklärung auf immunologische und hämatologische Komorbidität: Welche diagnostischen Untersuchungen sollen nach Stellung der Diagnose 22q11.2DS durchgeführt werden?“.

4.1	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen bei Erstdiagnose eine Abklärung auf immunologische und hämatologische Auffälligkeiten erhalten. Diese beinhaltet insbesondere eine immunologische Basisdiagnostik und die altersgerechte Abklärung auf Anomalien des Thymus, Manifestationen einer Immundefizienz, wie Infektanfälligkeit und Autoimmunität, sowie hämatologische Auffälligkeiten, wie eine Anämie oder Thrombozytopenie.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Immunologie Prävalenz SCID: sehr niedrig (0) Prävalenz Allgemeine Infektionen: sehr niedrig (0) Prävalenz T-Zell-Defizienz: sehr niedrig (0) Prävalenz Störungen der humoralen Immunität: sehr niedrig (0) Prävalenz T Zellstatus wird als „absent thymus“ klassifiziert: sehr niedrig (0) Prävalenz Atopie: sehr niedrig (0) Prävalenz Asthma: sehr niedrig (0) Prävalenz Lebensmittelallergie: sehr niedrig (0) Prävalenz Autoimmunität: sehr niedrig (0) Prävalenz Immunhyperthyreose (Graves bzw. Basedow-Krankheit): sehr niedrig	(145, 144, 111, 198–205) <u>Evidenztabelle zu:</u> Immunologie Abklärung <i>Infektanfälligkeit und numerische T-Zelldefizienz</i> SCID (145) Allgemeine Infektionen (145, 144) T-Zell-Defizienz (111, 198) Störungen der humoralen Immunität (111) Kein Thymus (144) <i>Allergie</i> Atopie (200) Asthma (200) Lebensmittelallergie (200) <i>Autoimmunerkrankungen</i> Autoimmunität (200, 145) Immunhyperthyreose (Graves bzw. Basedow-Krankheit) (111, 202) Autoimmunthyreoditis (Hashimoto) (200, 111) Immuno-thrombozytopenie (111, 200, 201, 145) Juvenile idiopathische Arthritis (200, 111, 201) Rheumatoide Arthritis (201) Vitiligo (111, 201) Psoriasis (201) Weitere Autoimmunerkrankungen wie Autoimmun-hämolytische Anämie oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen (201)	

⊕ Prävalenz Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto): sehr niedrig ⊕ Prävalenz Immunthrombozytopenie: sehr niedrig ⊕ Prävalenz Juvenile idiopathische Arthritis: sehr niedrig ⊕ Prävalenz Juvenile idiopathische Arthritis / Rheumatoide Arthritis: sehr niedrig (0) Prävalenz Vitiligo: sehr niedrig ⊕ Prävalenz Psoriasis: sehr niedrig (0) Prävalenz Weitere Autoimmunerkrankungen wie Autoimmun-hämolytische Anämie, chronisch entzündliche Darmerkrankungen: sehr niedrig (0) Hämatologie/Onkologie Prävalenz Anämie: sehr niedrig (0) Prävalenz Thrombozytopenie: sehr niedrig (0)	<u>Evidenztabellen zu:</u> Hämatologie und Onkologie Abklärung Anämie (204, 203) Thrombozytopenie (204, 203)
	Konsensstärke: 11/13, 85 %

Hintergrundtext:

Immunologie

Zur Beschreibung der immunologischen Auffälligkeiten bei 22q11.2Del wurden insgesamt acht Primärstudien identifiziert.

Infektionsanfälligkeit und numerische T-Zelldefizienz

Hinsichtlich Immundefizienz werden folgende Auffälligkeiten bei Menschen mit 22q11.2Del beschrieben: Fehlender oder kleiner Thymus und damit verbundene Immundefizienz, SCID, Infektionen, sonstige T-Zell-Defizienz und Störungen der humoralen Immunität.

SCID und Infektionen wurde in einer prospektiven Studie mit 100 Patient*innen (<20 Jahre) mit 22q11.2Del berichtet. Die Studie unterteilte die Population in zwei Gruppen: 1. Patient*innen, die die Diagnose vor dem 2. Lebensjahr erhielten (n=26) und 2. Patient*innen, die die Diagnose zwischen dem 2. und 19. Lebensjahr erhielten (n=74). Ein „SCID“ (definiert anhand der absoluten T-Zellzahl, die aktuelle Klassifikation würde von einem kompletten DiGeorge

bzw. 22q11.2del with congenital athymia (siehe 206) sprechen) wurde bei nur einem Patienten festgestellt (145). Eine gehäufte Infektionsanfälligkeit wurde ebenfalls in dieser prospektiven Studie von Óskarsdóttir et al. (145) sowie in einer retrospektive Studie von Ryan et al. (144) beobachtet. Óskarsdóttir et al. (2005) beobachtete in seiner Kohorte (N=100 Patienten unter 20 Jahre) gehäufte Infektionen der oberen und unteren Atemwege. Infektionen traten bei 7,7 % (2/26) der Patient*innen mit 22q11.2Del auf, die die Diagnose vor dem 2. Lebensjahr erhielten (n=26) und bei 85,1 % (63/74), die die Diagnose zwischen dem 2. und 19. Lebensjahr erhielten (n=74). Die Infektionen traten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von 22q11.2Del oder davor auf. Die Diagnostik hinsichtlich Infektionen wurde anhand von Krankenakten und Befragung durch Eltern bei der klinischen Untersuchung erhoben (145). Ryan et al. (1997) untersuchte in der retrospektiven Studie Daten zur Immunfunktion bei 218 Patient*innen (0-51 Jahre) mit 22q11.2Del und stellte durch klinische Anamnese eine Prävalenz von 5,5 % (12/218) für Infektionsanfälligkeit fest (144).

In einer retrospektiven monozentrischen Kohortenstudie am Children's Hospital of Philadelphia konnte eine numerische bzw. funktionale T Zelldefizienz bei 50 % der 22q11.2Del Patienten (Gesamt n=1421) gesehen werden (111). In dieser Studie waren 11 % der Patient*innen <8 Jahre, 35 % >8 Jahre und 53 % >18 Jahre alt.

Eine besondere Bedeutung erhält auch das Neugeborenencreening. Von den in der Studie am Children's Hospital of Philadelphia betreuten Patienten mit 22q11.2Del (Gesamt n=1350) zeigten 11 Patienten ein auffälliges TREC Screening nach Geburt. Diese Patienten zeigten eine besonders ausgeprägte T-Zelldefizienz, wenige mussten einer Thymustransplantation zugeführt werden (198). Auch in Deutschland konnten im Neugeborenencreening in einem Zeitraum von etwas über 2 Jahren 20 Patienten mit 22q11.2Del und T-Zelldefizienz bei etwa 2 Millionen Neugeborenen diagnostiziert werden (207). Zwei dieser 20 Patienten zeigten eine schwere T-Zelldefizienz (complete DGS bzw. kongenitale Athymie). Hierbei ist zu betonen, dass Patienten mit einem leichtem bzw. mittelgradigen T-Zelldefekt (deutlich häufiger als ein schwerer Defekt) auch bei Infektionsanfälligkeit, nicht durch dieses Screening erfasst werden und so dieses Screening eine immunologische Abklärung bei Erstdiagnose nicht ersetzt.

Eine frühere Querschnittstudie mit 409 Patient*innen mit 22q11.2Del aus dem Children's Hospital of Philadelphia (Alter: 0 Monate bis 50 Jahre) untersuchte T-Lymphozytensubpopulationen (CD4 Helfer, zytotoxische CD8 und naive CD4 T Zellzahl). Insbesondere zeigten jüngere Patient*innen (0-12 Monate) häufiger eine entsprechende Verringerung der T-Zellzahl (Gesamt T CD3: 85 % (117/138), CD4: 88 % (121/136), CD8: 91 % (126/136)) als ältere Patient*innen (18-50 Jahre) (CD3: 47 % (17/36), CD4: 47 % (17/36), CD8: 50 % (18/36)). Die auf die Thymusfunktion hinweisende Anzahl von naiven CD4-T-Zellen wurde ebenfalls untersucht und zeigte eine deutliche Prädominanz von differenzierten CD45RO zu Ungunsten der naiven CD45RA-T-Zellen bei Patienten (199).

Ein fehlender Thymus wurde in einer retrospektiven Studie von Ryan et al. bei 14,2 % (31/218) der Patient*innen (0-51 Jahre) mit 22q11.2Del beobachtet (144). Die prospektive Studie von Óskarsdóttir et al. berichtete außerdem über einen fehlenden Thymus bei 77,3 % (17/22) sowie einen kleinen Thymus bei 9,1 % (2/22). Hier waren Informationen zum Thymus jedoch nur bei 22 Patient*innen mit 22q11.2Del verfügbar, weshalb die Studie nicht in die Evidenztabelle aufgenommen wurde (145). Zudem ist es wichtig festzuhalten, dass ein „fehlender“ Thymus

nicht beweisend für eine fehlende Thymusfunktion ist, da oft Patient*innen mit Thymusanlage-defekten aufgrund unvollständiger fetaler Migration Thymusgewebe an unüblicher Stelle aufweisen (206).

Eine verringerte T-Zellzahl bzw. -funktion ist nicht einzig für eine Infektionsanfälligkeit verantwortlich. In den vergangenen Jahren wurden zunehmend Störungen der humoralen Immunität bei 22q11.2Del Patient*innen identifiziert. In der o.g. Studie von Campbell et al. zeigten von allen 22q11.2Del Patient*innen 17 % (242/1421) eine Auffälligkeit der humoralen Immunität (111). In Untersuchungen des amerikanischen und europäischen Immundefektregister (USID-NET und ESID) bei 855 Patient*innen mit 22q11.2Del zeigt etwa die Hälfte (42 %) eine Form der Hypogammaglobulinämie, nur 3 % der Patient*innen benötigten eine Immunglobulinsubstitution (208). Es gibt Fälle von Patient*innen die viele Jahre nach unauffälliger Erstabklärung des Immunsystems eine Störung der (insbesondere humoralen) Immunität entwickeln, so dass nach Maßgabe des erstbetreuenden Immunologen weitere Untersuchungen in Intervallen stattfinden sollten. Aufgrund bislang fehlender Evidenz sind Empfehlungen (z.B. Mustillo et al. (2023)) nicht in der Tabelle aufgenommen.

Allergien

Im Hinblick auf Allergien bei 22q11.2Del wurde eine retrospektive Studie (siehe oben) von Crowley et al. (200) gefunden. Bei 721 Patient*innen mit 22q11.2Del wurde eine Atopieneigung bei 9,3 % (67/721), darunter ein Asthma bronchiale bei 8 % (58/721), Lebensmittelallergien bei 2,1 % (15/721), und ein atopisches Ekzem bei 2,9 % (21/721) beobachtet. Die Studie ist an einem Kinderkrankenhaus durchgeführt worden, so dass Allergiedaten nur bei den unter 18-Jährigen systematisch erfasst wurde (97 % der Atopiepatienten sind in der Altersgruppe 8-18 Jahren, während nur 37 % der 721 untersuchten angebundenen 22q11.2Del Patienten sich in dieser Gruppe befindet) (200).

Eine weitere monozentrische retrospektive Studie am Great Ormond Street Hospital in London bei Patienten mit einem partiellen DiGeorge Syndrom (=22q11.2Del Patienten die zu mindestens einem Zeitpunkt eine erniedrigte T-Zellzahl hatten) zeigte eine leicht erhöhte Prävalenz allergischer Manifestationen (Asthma 61/467 Patienten =13,7 %; atopisches Ekzem 28/467 Patienten=6,3 %; Nahrungsmittelallergien 22/467 Patienten=5,0 %). Da in der Studie bei 4 Patient*innen weder eine 22q11.2Deletion noch eine Duplikation gefunden wurde, wurde diese Studie in unserer Literaturrecherche nicht in die Evidenztabelle eingefügt. Zur Vollständigkeit wird sie hier aber erwähnt (209). Laut der dt. Leitlinie liegen die Prävalenzen zu Nahrungsmittelallergien in Deutschland bei 4,2 % bei Kinder und bei 3,7 % bei Erwachsenen (210). Die Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma zeigt auf, dass die Prävalenzen von Asthma weltweit sehr variieren und in einer Spanne von 1,8 % bis 32,8 % weltweit beobachtbar sind. In Deutschland wird von einer Lebenszeit-Prävalenz von 8,4 % ausgegangen (211, 212). Die beobachteten Prävalenzen scheinen daher bei 22q11.2Del insgesamt vergleichbar mit denen in der Normalbevölkerung zu sein, im Falle einer T-Zellerniedrigung ggf. leicht erhöht. Auch bei anderen genetischen Störungen mit Fehlfunktionen oder Erniedrigungen der T-Zellimmunität ist eine Assoziation mit Allergien durch aus bekannt (213), sodass die o.g. Beobachtung plausibel ist.

Autoimmunerkrankungen

Es sind folgende Autoimmunerkrankungen bei 22q11.2Del in der gefundenen Literatur folgende Krankheiten beschrieben: Graves (Basedow)-Krankheit, Hashimoto-Thyreoiditis (HT), Immunthrombozytopenie (ITP), jugendliche idiopathische Arthritis, rheumatoide Arthritis, Vitiligo, Psoriasis, Autoimmun-hämatolytische Anämie und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.

Die retrospektive Studie (ebenfalls am Children's Hospital of Philadelphia) von Crowley et al. sichtete krankenhausbasierte Daten bei 721 Patient*innen mit 22q11.2Del und fand Hinweise auf Autoimmunität bei 4,3 % (31/721) der Patient*innen (200). In der o.g. prospektiven Studie von Óskarsdóttir et al. zeigten 6 von 100 Patienten Symptome mit vermutetem autoimmunem Ursprung (145).

Eine Hashimoto-Thyreoiditis zeigte sich in mehreren retrospektiven Studien (Spanne von 0,3 % (41/1421) (111) bis 2,5 % (18/721) (200)). Eine Graves- (Basedow-) Krankheit wurde in der retrospektiven Studie von Campbell et al. lediglich in 1 von 1421 Patient*innen mit 22q11.2Del festgestellt (111). Die retrospektive Studie von Lin et al. überprüfte medizinischen Berichte bei 138 Personen mit 22q11.2Del (1–17 Jahre) und fand eine Prävalenz von 0,7 % für die Graves-Krankheit (0 %) (202).

Die Prävalenz einer Immunthrombozytopenie (ITP) bei Patient*innen mit 22q11.2Del wurde in insgesamt vier Studien mit einer Spanne von 0,4 %–4,1 % berichtet (200, 111, 145, 201). Zwei der Studien waren retrospektiv und schlossen 721 Personen (200) sowie 1421 Personen mit 22q11.2Del (111) ein. Eine prospektive Studie mit 100 Personen (145) sowie eine kohortenübergreifende Querschnittsstudie mit 195 Personen (201) wurde ebenfalls eingeschlossen. Die Diagnostik erfolgte retrospektiv anhand von Krankendaten (200, 145, 111, 201).

Im Vergleich zeigt sich eine ITP in der Normalbevölkerung mit einer Prävalenz von 0,0009 % (200). Die dt. Leitlinie geht von einer Inzidenz von 3-5/100 000/Jahr für ITP (0,00003 %) aus (214).

Eine juvenile idiopathische Arthritis (JIA – früher auch als jugendliche rheumatoide Arthritis – JRA bezeichnet) ist mit einer Prävalenz von 0,1 % die häufigste rheumatologische Erkrankung im Kinder- und Jugendalter laut S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“ (AWMF 027/020) (215). Im Hinblick auf 22q11.2Del wurde die JIA in drei Studien berichtet (200, 111, 201). Zwei der Studien waren retrospektiv mit n=721 Personen (200) und n=1421 Personen (111) und eine Studie stellte eine kohortenübergreifende Querschnittsstudie mit N=195 Personen (201) dar. Die Diagnostik erfolgte retrospektiv anhand von Krankendaten (200, 111) sowie einer körperlichen Untersuchung (201). Im Hinblick auf 22q11.2Del wurde die JIA in einer Spanne von 0,3 % (41/1421) bis 2,1 % (41/195) berichtet und liegt so über der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung (200, 111, 201).

Die erwachsene rheumatoide Arthritis wurde nur in einer kohortenübergreifenden Querschnittsstudie in 0,5 % (1/195) bei Personen mit 22q11.2Del berichtet, wobei 12 davon Erwachsene waren (201). Laut nationalen und internationalen Studien variiert die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis (RA) je nach zugrunde liegenden Daten und Definition der Fälle zwischen 0,3 % und 1,0 % (216).

Eine Vitiligo wurde in einer retrospektiven und kohortenübergreifenden Querschnittsstudie bei Patient*innen mit 22q11.2Del in einer Spanne von 0,1 % (1/195) bis 0,5 % (1/195) berichtet.

Die retrospektive Studie von Campbell et al. sichtete medizinische Unterlagen bei 1421 Patient*innen mit 22q11.2Del und fand einen Patienten mit Vitiligo (Prävalenz 0,1 %) (111). In der Studie von Campbell et al. waren 11 % der Patient*innen < 8 Jahre, 35 % >8 Jahre und 53 % >18 Jahre alt. In der kohortenübergreifenden Querschnittsstudie von Jawad et al. wurde bei 195 Patient*innen mit 22q11.2Del eine Prävalenz von 0,5 % (1/195) bei allen Beteiligten für Vitiligo gefunden (201). Eine etwas höhere Prävalenz von 8,3 % (1/12) konnte bei 12 Erwachsenen in der Kohorte festgestellt werden. Zusammenfassend lassen sich die Prävalenzen für Vitiligo bei 22q11.2Del-Betroffenen von 0,1 %–0,5 % feststellen. Jawad et al. beschreibt eine Vitiligo bei 1 % der Normalbevölkerung (201). Die Leitlinie „Diagnostik und Therapie Vitiligo“ geht ebenfalls von einer Prävalenz von 0,5 %–1 % aller Menschen aus (217).

Eine Psoriasis (Schuppenflechte) wurde in der kohortenübergreifenden Querschnittsstudie von Jawad et al. bei 0,5 % (1/195) und bei 8,3 % (1/12) der Erwachsenen mit 22q11.2Del berichtet (218). Die Leitlinie „Therapie der Psoriasis bei Kindern“ berichtet eine Prävalenz von 0,71 % in der Kindheit und Adoleszenz für Psoriasis (219). Im Vergleich liegt die Prävalenz in der Normalbevölkerung bei 4 % (201). Eine etwas höhere Prävalenz lässt sich somit bei Patient*innen mit 22q11.2Del beobachten.

In der kohortenübergreifenden Querschnittsstudie von Jawad et al. wurde bei 195 Patient*innen mit 22q11.2Del folgende Prävalenz für weitere Erkrankungen gefunden: 0,5 % (1/195) für Autoimmun-hämatolytische Anämie, sowie 0,5 % (1/195) für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (201).

Hämatologie

Hämatologische Auffälligkeiten zeigen sich bei Patienten u. a. auch durch Autoimmunität (siehe oben). Explizit wurden diese in insgesamt drei Studien separat berichtet. Eine Anämie konnte in einer Spanne von 5,9 % (204) bis 26 % (20/77) (203) bei Patient*innen mit 22q11.2Del beobachtet werden. Die Register-basierte Kohortenstudie von Wahrmann et al. überprüfte ICD-10 und NCSP-Codes von 98 Patient*innen mit 22q11.2Del (0–14 Jahre) (204) während die Kohortenstudie von Nissan et al. die Hämoglobinlevel von 82 Personen mit 22q11.2Del überprüfte, von denen 77 älter als sechs Monate waren (203). Ätiopathogenetisch können neben der genannten Autoimmunität auch andere klinische Probleme bei 22q11.2Del potentiell zu einer Anämie führen. Hierbei sind unter anderem neben intestinalen Problemen auch Fütterungsstörungen zu nennen (220, 209). Die genaue Aufschlüsselung der Anämieursachen erfolgt in den großen Kohortenstudien leider nicht. Es wird davon ausgegangen, dass Eisenmangel in 80 % zu einer Anämie führt. Circa 600 Millionen Menschen sind weltweit von Eisenmangel betroffen und eine Prävalenz von 5 %–10 % ist bei Menschen in Europa beobachtbar (221). Es zeigt sich somit eine erhöhte Prävalenz für Anämie bei 22q11.2Del.

Studien berichteten außerdem Diagnosen zur Thrombozytopenie. Die Daten zur ITP sind oben bereits dargestellt. Eine Prävalenz von 2,2 % (204) bis 23,8 % (20/82) (203) konnte festgestellt werden. In der letzteren Studie zeigten jedoch nur sehr wenige Patienten eine ausgeprägte Thrombozytopenie (6/82 <100000/ μ l) (203).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Bei allen Studien zu den einzelnen immunologischen Auffälligkeiten ist das RoB moderat. Eine Bewertung der Studienqualität nach GRADE wurde vorgenommen, hierbei ergab sich eine

sehr niedrige Studienqualität (0 – ⊕) für die unterschiedlichen Endpunkte der immunologischen Auffälligkeiten. Das Risk of Bias der Primärstudien zu hämatologischen Auffälligkeiten war gering. Aufgrund der geringen Studienanzahl und fehlender Präzision, da Studien eine Proband*innenanzahl von knapp unter 100, resultierte die GRADE-Bewertung in einer sehr geringen Studienqualität (0). Da die immunologische und hämatologische Abklärung eine sehr hohe Relevanz für das Leben der betroffenen Person aufweist, bei Versäumnis mit einer hohen Krankheitslast, bei Säuglingen sogar mit letalen Komplikationen, verbunden sein kann und durch die Abklärung ein vermeidbarer Schaden abgewendet werden kann, wurde die Empfehlung mit dem Evidenzgrad A bewertet.

4.2	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen bei Erstdiagnose eine Abklärung auf immunologische und hämatologische Auffälligkeiten erhalten. Dies beinhaltet insbesondere eine immunologische Basisdiagnostik und die altersgerechte Abklärung auf Anomalien des Thymus, Autoimmunität und Manifestationen einer Immundefizienz, wie Infektanfälligkeit, sowie Anämie und Thrombozytopenie. Hier besteht jedoch noch deutlicher Forschungsbedarf.	
Grundlage	(222)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrundtext:

In der systematischen Literatursuche wurde keine Studie hinsichtlich immunologischer Auffälligkeiten bei 22q11.2Dup gefunden, die die Einschlusskriterien erfüllte. Die oben formulierte Empfehlung wurde daher im Expertenkonsens formuliert. Als Grundlage diente hierfür eine Fallserie (222), die aber aufgrund des Studiendesigns offiziell nicht in die Evidenztabelle aufgenommen wurde. Die Fallserie beschreibt das Auftreten von Immunschwäche und einem Spektrum von Antikörpermangel bei sechs Patient*innen mit 22q11.2Dup. Klinisch bedeutsame Infektionen können hierbei entstehen. Hinsichtlich der Lymphozytenzahlen (T-, B- und natürliche Killerzellen) wurden keine Auffälligkeiten beobachtet (222). Aufgrund der in der vorherigen Empfehlung beschriebenen Prävalenzzahlen von immunologischen und hämatologischen Auffälligkeiten bei 22q11.2Del, kann davon ausgegangen werden, dass eine immunologische und hämatologische Abklärung auch bei 22q11.2Dup von Relevanz ist. Hier besteht jedoch noch deutlicher Forschungsbedarf.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Da die immunologische und hämatologische Abklärung eine sehr hohe Relevanz für das Leben der betroffenen Person aufweist, bei Versäumnis mit einer hohen Krankheitslast, bei Säuglingen sogar mit letalen Komplikationen, verbunden sein kann und durch die Abklärung ein vermeidbarer Schaden abgewendet werden kann, wurde die Empfehlung mit dem Evidenzgrad A bewertet.

4.3	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Die immunologische-hämatologische Diagnostik bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte folgende Untersuchungen beinhalten: - bei Erstdiagnose eine T- und B-Zell-Phänotypisierung (CD3, CD4, CD8 Zell-Zahl, + Anteil naiver CD4 T-Zellen (CD4/CD45RA) - bei Erstdiagnose eine Erhebung der B-Zellzahl (CD19) und Anteil der klassengewechselten Gedächtnis-B-Zellen (CD19 Zellzahl und CD19/ CD27+IgM-) - bei Erstdiagnose Erhebung der IgG-, IgA-, IgM- und IgE-Spiegel - bei Erstdiagnose eine Erhebung der Impfanamnese in Verbindung mit einer Bestimmung der Antikörper gegen Tetanus Die Abklärung sollte durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störungen der Immunität erfolgen.	
Grundlage	Updated Guidelines (4, 23): [„Assessments and Managements at diagnosis: Immunologic assessment: T- and B cell phenotyping, Immunologic assessment: IgG, IgA, IgM, IgE levels, Immunologic assessment: vaccine response“]	
	Konsensstärke: 12/13, 92 %	

Hintergrundtext:

Die formulierte Empfehlung wurde im Expertenkonsens formuliert. Als Grundlage dienten die updated Guidelines zum Management von Kindern und Erwachsenen mit 22q11.2Del, welche unter Einbezug der Expertise des deutschen Kompetenzzentrum Immunologie bei 22q11.2DS adaptiert wurde. Die updated Guidelines beschreiben die in der Empfehlung genannten Untersuchungen, die in der immunologischen-hämatologischen Diagnostik umgesetzt werden sollen (23, 4).

Zur initialen Basisdiagnostik zählt gemäß Konsens unter den meisten immunologischen Zentren die durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen. Diese beinhalten die Bestimmung der T- (CD3, CD4, CD8), B- (CD19 oder CD20) und NK- (CD16 und/oder CD56) Zellzahlen. Zusätzlich ist die T-Zellnaivität und damit die Thymusfunktion anhand der Marker CD45RA/CD45RO zu bestimmen. Des Weiteren gehört die Bestimmung der Immunglobulinspiegel (IgG, IgA, IgM) zur initialen Abklärung (206).

Aufgrund der oftmaligen Überschneidung von Auffälligkeiten auch bei 22q11.2Dup, ist die oben beschriebene immunologische-hämatologische Diagnostik auch bei 22q11.2Dup von Relevanz.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Da die immunologische und hämatologische Diagnostik eine sehr hohe Relevanz für das Leben der betroffenen Person aufweist, bei Versäumnis mit einer hohen Krankheitslast, bei Säuglingen sogar mit letalen Komplikationen, verbunden sein kann und durch die Diagnostik ein vermeidbarer Schaden abgewendet werden kann, wurde die Empfehlung mit dem Evidenzgrad B bewertet. Die Untersuchung wird mittels einfacher Blutabnahme durchgeführt. Die

Durchflusszytometrische Beurteilung des Immunsystems wird flächendeckend durch Ärzt*innen mit immunologischer Spezialisierung angeboten und zählt zu einer Standarduntersuchung. Ergebnisse sind teilweise im Labor tagesgleich verfügbar.



5.5.4 HNO, MKG, Phoniatrie und Pädaudiologie

Das folgende Kapitel befasst sich mit der Schlüsselfrage „Abklärung auf Komorbiditäten im Bereich HNO, MKG, Phoniatrie und Pädaudiologie: Welche diagnostischen Untersuchungen sollen nach Stellung der Diagnose Deletionssyndrom und Duplikationssyndrom 22q11.2 durchgeführt werden?“.

5.1	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen bei Diagnosestellung eine Abklärung auf mund-kiefer-ge-sichtschirurgische Anomalien und hals-nasen-ohrenärztliche und phoniatriisch-pädaudiologische Folgestörungen erhalten. Dies beinhaltet insbesondere die Abklärung in Bezug auf eine Gaumenspalte generell, offene Gaumenspalte, submuköse Gaumenspalte, bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, isolierte/unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, okkulte submuköse Gaumenspalte nach KAPLAN, Gaumensegelbeweglichkeit, prävertebrale Halsgefäße, Erkrankungen des peripheren Hörorgans, insbesondere des Mittelohres sowie velopharyngeale Schlussinsuffizienz.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz Gaumenspalte generell: sehr niedrig (0) Prävalenz offene Gaumenspalte: sehr niedrig (0) Prävalenz submuköse Gaumenspalte: sehr niedrig (0) Prävalenz bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte: sehr niedrig (0) Prävalenz isolierte/unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte: sehr niedrig (0) Prävalenz okkulte submuköse Gaumenspalte: sehr niedrig (0) Prävalenz Asymmetrie des Gaumens: sehr niedrig (0) Prävertebrale Halsgefäße (Prävalenz Gefäßpulsation/aberranter Gefäßverlauf): sehr niedrig (0)	(223–227, 145, 144, 228, 229) <u>Evidenztabelle zu:</u> HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie Abklärung Gaumenspalte generell (226, 225, 144, 227) Offene Gaumenspalte (226, 227, 224, 225) Submuköse Gaumenspalte (227, 225, 145, 224, 226, 144) Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (226, 145) Isolierte/unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (226, 145) Okkulte submuköse Gaumenspalte (225, 227, 224) Asymmetrie des Gaumens (223) Prävertebrale Halsgefäße (Gefäßpulsation/aberranter Gefäßverlauf) (223) Mittelohrentzündung mit Sekretion (OME) (144, 228) Velopharyngeale Schlussinsuffizienz (224, 144, 226) Verbale Entwicklungsdyspraxie (VED) (224)	

Prävalenz Mittelohrentzündung mit Sekretion: sehr niedrig (0) Prävalenz velopharyngeale Schlussinsuffizienz: sehr niedrig (0) Prävalenz verbale Entwicklungsdyspraxie: sehr niedrig (0)	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %

Hintergrundtext:*Gaumen*

Gemäß der durchgeführten Literaturrecherche bestehen bei Patient*innen mit 22q11.2Del verschiedene Varianten von Gaumenspalten unterschiedlicher Ausprägungen.

Vier Studien berichteten Prävalenzen von Gaumenspalten generell. In der Querschnittsstudie von Lay-Son et al. (2012) wurde bei 201 Patient*innen mit 22q11.2Del (Altersspanne: 0–46 Jahre) eine Prävalenz von 3 % für eine Lippen-Gaumenspalte ermittelt (RoB: moderat). Eine ältere multizentrische Querschnittsstudie (RoB: moderat) von 144 (1997) dokumentierte bei Patient*innen mit 22q11.2Del (Altersspanne: 0–51 Jahre) eine Prävalenz von 9 % (45/496) für Gaumenspalten. Jackson et al. (2029) (226) (RoB: gering) wiesen in einer retrospektiven Studie bei Patient*innen mit 22q11.2Del (Altersspanne: 6 Tage–37 Jahre) eine Prävalenz von 28,5 % (299/1.048) für Gaumenspalten nach. Zur Diagnose verwendeten sie klinische Bewertungen, wobei das Vorhandensein von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, offenen Gaumenspalten, submuköse Gaumenspalten und velopharyngeale Dysfunktion (VPD) als Kriterien herangezogen wurden. Friedman et al. (2011) publizierten in ihrer retrospektiven Studie (RoB: gering) eine deutlich höhere Prävalenz von 77,4 % (keine absoluten Zahlen angegeben), die anhand von 316 Patient*innen (Altersspanne: 0–65 Jahre) mit Hilfe von Endoskopie und Videofluoroskopie des Gaumens und des Rachens ermittelt wurde.

Die Untersuchungen für eine offene Gaumenspalte ergaben in der Studie von Jackson et al. (2019) durch die eben beschriebenen Diagnoseverfahren eine Prävalenz von 4,9 % (51/1.048). Hierfür wurden 1.048 Patient*innen mit 22q11.2Del (Altersspanne: 6 Tage–37 Jahre) untersucht. Drei weitere Studien – eine Querschnittsstudie von Lay-Son et al. (2012), eine retrospektive Studie von Dyce et al. (2002) (RoB: gering) und eine retrospektive Studie von Friedmann et al. (2011) – berichteten Prävalenzen in der Höhe von 11,9 % (24/201), 10,8 % (11/102) und 9,09 % (keine absoluten Zahlen angegeben) für offene Gaumenspalten. In der Studie von Friedman et al. (2011) wurden 316 Patient*innen (Altersspanne: 0–65 Jahre) untersucht. Zur Diagnose dienten hier endoskopische und fluoroskopische Untersuchungen des Gaumens und des Rachens. In der Studie von Lay-Son et al. (2012) wurden 201 Patient*innen mit 22q11.2Del (Altersspanne: 0–46 Jahre) untersucht, während die Untersuchung von Dyce et al. (2002) 102 Patient*innen umfasste. In der Studie von Dyce et al. (2002) erfolgte die Diagnose bei dem Großteil der Patient*innen anhand einer gründlichen HNO-ärztlichen Anamnese und einer körperlichen Untersuchung einschließlich teilpneumatischer Otoskopien

und/oder Mikrotympanostomien sowie Audiometrien. Zusätzlich wurden Krankenakten gesichtet. Alle Patient*innen erhielten eine physische Untersuchung des Gaumens (224). Lay-Son et al. (2012) verwendeten Sprachauswertungen und Nasopharyngoskopien.

Mithilfe dieser Untersuchungen wurden in den Studien auch submuköse Gaumenspalten mit einer Prävalenz von 10,9 % (22/201) (227) und 13,7 % (11/102) (224) erhoben. Weitere Studien publizierten für submuköse Gaumenspalten Prävalenzen von 5 % (25/496) (144), 13 % (13/100) (145), 22,3 % (234/1.048) (226) und 30,7 % (225).

Óskarsdóttir et al. (2005) identifizierten bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei 1 % (1/100) ihrer untersuchten Patient*innen, während Jackson et al. (2019) eine Prävalenz von 0,4 % (4/852) in ihrer Studienpopulation nachwiesen.

Isolierte bzw. unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalten wurden von Jackson et al. (2019) mit einer Häufigkeit von 0,2 % (2/1.048) berichtet. Für isolierte Gaumenspalten wurde hingegen eine höhere Prävalenz von 6 % (6/100) bei Óskarsdóttir et al. (2005) beobachtet.

Okkulte submuköse Gaumenspalten wurden in verschiedenen Studien mit Prävalenzen von 5,9 % (6/102) (224), 28,9 % (58/201) (227) und 30,4 % (keine absoluten Zahlen angegeben) (225) beschrieben. Eine ältere Studie von Chegar et al. (2006) (RoB: gering) diagnostizierte mithilfe flexibler Nasopharyngolaryngoskopien bei Patient*innen mit 22q11.2Del Asymmetrien des Gaumens in 67 % (36/54) der Fälle sowie Gefäßpulsationen bzw. aberrante Gefäßverläufe in 27 % (21/77). In dieser Studie wurden 121 Patient*innen mit 22q11.2Del (Altersspanne: 17 Monate–28 Jahre) untersucht. Dabei lagen detaillierte Informationen zum Gaumenstatus für 54 Patient*innen und zu pharyngealen und laryngealen Parametern für 77 Patient*innen vor (223).

Zusammenfassend lässt sich also eine Prävalenzspannbreite von 0,2 %–77,4 % für die verschiedenen Formen von Gaumenspalten feststellen. Diese Spannbreite verdeutlicht, dass Patient*innen mit 22q11.2Del häufiger von diesen Fehlbildungen als die allgemeine Bevölkerung betroffen sind.

Ohren

Patient*innen mit 22q11.2DS zeigen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine deutlich erhöhte Prävalenz otologischer Auffälligkeiten, einschließlich Hörverlusten, struktureller Anomalien und Mittelohrenzündungen. So berichteten die beiden retrospektiven Studien von Verheij et al. (2017) bzw. von Weir et al. (2017) (RoB: bei beiden Studien gering) bei Patient*innen mit 22q11.2Del über Prävalenzen von 38 % (62/163) bzw. 60,7 % (248/408) für audiometrisch erhobene Hörstörungen. In der Allgemeinbevölkerung hingegen werden Hörstörungen mit einer Prävalenz von 20,4 % beschrieben, von denen nur 0,8 % hochgradige Hörverluste darstellen (230).

Dyce et al. (2002) berichteten zudem bei 15,7 % (16/102) der 102 Patient*innen mit 22q11.2Del tief angesetzte Ohren. Für einen Paukenerguss (OME) fanden sich Prävalenzangaben von 2,2 % (11/496) (recurrent glue ear/grommets) bei 496 und 22,5 % (32/142) bei 142 Ohren von Patient*innen mit 22q11.2Del (144, 228).

Sprechen/Sprache

Prävalenzen von velopharyngealer Schlussinsuffizienz wurden in 74,5 % (76/102) (224), 32,5 % (161/496) (144) bzw. 55,2 % (408/739) (226) der Fälle beobachtet. Je nach Ausprägungsgrad kann diese zu einer Sprechstörung führen. Darüber hinaus dokumentierten Dyce

et al. (2002) auch eine verbale Entwicklungsdyspraxie (VED) bei 69,6 % (71/102) der Patient*innen mit 22q11.2Del. Im deutschsprachigen Raum liegen bislang keine veröffentlichten Prävalenzdaten vor, weder für die Allgemeinbevölkerung noch für spezifische Gruppen. Internationale Studien hingegen geben eine Prävalenz von 0,1 %–0,3 % an (231, 232).

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie“ wurden die oben beschriebenen Komorbiditäten ausgewählt und in die Evidenztabelle eingefügt. Neben den im oben aufgeführten Text dargestellten Komorbiditäten, inklusive der dazugehörigen Prävalenzen, wurden in den Studien weitere relevante Auffälligkeiten im HNO- bzw. MKG-Bereich dokumentiert, die hier der Vollständigkeit halber aufgeführt werden:

Trommelfellperforation (228), Mikrotie, Stimmlippenlähmung, Verengung der Glottisweite, Phonationsverdickungen, Verengung des subglottischen Raums, Tracheomalazie, tracheo-ösophageale Fistel, Krümmung der Trachea oder hohe Trachealbifurkation (224), Tracheomalazie/Laryngomalazie und Choanalstenose/-atresie (144).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die Empfehlung umfasst die gezielte Abklärung von MKG-chirurgischen Anomalien sowie HNO-ärztlichen und phoniatriisch-pädaudiologischen Folgestörungen bei Diagnosestellung des Deletionssyndroms 22q11.2. Die Evidenz zeigt eine deutlich erhöhte Prävalenz dieser Auffälligkeiten bei Betroffenen.

Eine verzögerte Diagnostik kann erhebliche Einschränkungen der Kommunikationsfähigkeit verursachen, insbesondere durch Störungen in den Bereichen der expressiven und rezeptiven Sprachentwicklung, der Artikulation und des Hörvermögens. Dies kann zu Stigmatisierung und einer deutlich reduzierten gesellschaftlichen Teilhabe führen.

Obwohl die nach GRADE bewertete Studienqualität aufgrund inkonsistenter Ergebnisse, teils fehlender Präzision und der inhärenten Indirektheit von Prävalenzstudien als sehr niedrig (0) eingestuft wurde, ist das RoB für die relevanten Endpunkte im Bereich der HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie überwiegend gering. Zudem steht die Evidenz im Einklang mit der langjährigen klinischen Erfahrung. Bereits bei der Erstbeschreibung des Deletionssyndroms 22q11.2 wurden Gaumenspalten und die velopharyngeale Insuffizienz als Kardinalsymptome aufgeführt. Die konsistenten Befunde rechtfertigen daher ein hohes Vertrauen in die Studienergebnisse.

Die Abklärung ist von hoher Priorität, da das Interventionsergebnis für die Betroffenen von zentraler Bedeutung ist. Eine frühzeitige Diagnostik ermöglicht gezielte therapeutische Maßnahmen wie Frühförderung, logopädische Therapie im Kindesalter, operative Eingriffe vor Abschluss der Sprachentwicklung sowie eine rechtzeitige Hörgeräteversorgung zur Vermeidung von Defiziten der Hör- und Sprachentwicklung. Entsprechend der geäußerten Präferenz von Betroffenenvertretungen besteht nach der Erstdiagnose ein dringendes Bedürfnis, rasch Informationen über den individuellen Ausprägungsgrad zu erhalten, um notwendige Therapien zeitnah einleiten zu können.

Der Nutzen der empfohlenen Abklärung liegt in der frühzeitigen Identifikation und Behandlung von Auffälligkeiten. Angesichts der hohen Prävalenz ist eine Überdiagnostik nicht zu erwarten. Selbst wenn im individuellen Fall keine Diagnose gestellt wird, überwiegt der Informationsgewinn für die betroffenen Familien den Ressourceneinsatz. Im Bereich des öffentlichen Gesundheitswesens ist zudem mit einer Senkung der Folgemorbidität sowie einer Kosten- und Ressourcenersparnis zu rechnen.

Die Abklärung ist in der Regel nicht invasiv, leicht umsetzbar und mit minimalen Belastungen verbunden, sodass der erwartete Nettonutzen potenzielle Risiken deutlich übersteigt. Expert*innen und Betroffenenverbände weisen darauf hin, dass eine systematische frühzeitige Abklärung bislang nicht flächendeckend erfolgt, teils aufgrund uneinheitlicher Fachkenntnisse oder uneinheitlicher Indikationsstellung. Die Empfehlung soll dazu beitragen, diese Ungleichheiten zu reduzieren. Gleichzeitig besteht bereits eine hohe Akzeptanz der empfohlenen Maßnahmen bei den Betroffenen.

Aus diesen Gründen wurde ein Empfehlungsgrad A vergeben.

5.2	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollten bei Diagnosestellung eine Abklärung auf mund-kiefer-gesichtschirurgische Anomalien und hals-nasen-ohrenärztliche und phoniatriisch-pädaudiologische Folgestörungen erhalten. Dies beinhaltet insbesondere die Abklärung auf Gaumenspalte generell, offene Gaumenspalte, submuköse Gaumenspalte, bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, isolierte/unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, okkulte submuköse Gaumenspalte nach KAPLAN, Gaumensegelbeweglichkeit, prävertebrale Halsgefäße, Erkrankungen des peripheren Hörorgans, insbesondere des Mittelohres sowie velopharyngeale Schlussinsuffizienz. Insgesamt besteht jedoch noch deutlicher Forschungsbedarf zur Auftretenswahrscheinlichkeit beim Duplikationssyndrom 22q11.2.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Zu mund-kiefer-gesichtschirurgischen Anomalien sowie hals-nasen-ohrenärztlichen und phoniatriisch-pädaudiologischen Folgestörungen bei 22q11.2Dup liegen keine Evidenzdaten vor. Aufgrund des erhöhten Auftretens von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei Patient*innen mit 22q11.2Del ist jedoch anzunehmen, dass auch bei 22q11.2Dup höhere Prävalenzen in diesen Bereichen auftreten könnten. Dies unterstreicht die Bedeutung einer gezielten diagnostischen Abklärung.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die Empfehlung beinhaltet die gezielte Abklärung auf MKG-chirurgische Anomalien, HNO-ärztliche und phoniatriisch-pädaudiologische Folgestörungen bei Diagnosestellung des Duplikationssyndroms 22q11.2. Da das Syndrom bisher noch wenig bekannt ist und daher diagnostisch unzureichend erfasst wird, liegen bislang nur wenige Publikationen vor. Die vorhandenen Fallberichte und humangenetischen Erkenntnisse deuten jedoch darauf hin, dass es, ähnlich wie das Deletionssyndrom, mit MKG-chirurgischen Anomalien und HNO-ärztlichen sowie phoniatriisch-pädaudiologischen Folgestörungen assoziiert ist.

Unbehandelte Veränderungen in diesen Bereichen können die Kommunikationsfähigkeit erheblich beeinträchtigen, insbesondere in der expressiven und rezeptiven Sprache, der Artikulation und dem Hörvermögen. Dies kann zu Stigmatisierung und einer reduzierten gesellschaftlichen Teilhabe führen. Die frühzeitige Diagnostik hat daher eine hohe Priorität, da sie

gezielte Interventionen wie Frühförderung, operative Maßnahmen und frühzeitige Hörgeräteversorgung ermöglicht.

Betroffenenvertretungen betonen den Wunsch nach einer zügigen diagnostischen Abklärung nach Erstdiagnose, um frühzeitig notwendige Therapien einzuleiten. Die Abklärung ermöglicht eine rechtzeitige Identifikation und Behandlung relevanter Auffälligkeiten, ohne ein erhöhtes Risiko für Überdiagnostik. Auch wenn im individuellen Fall keine Diagnose gestellt wird, überwiegt der Informationsgewinn für die betroffenen Familien den Ressourceneinsatz. Auf sozio-ökonomischer Ebene kann eine frühzeitige Diagnostik zudem zur Senkung der Folgemorbidität sowie zu Kosten- und Ressourcenersparnissen beitragen.

Aktuell erfolgt die Abklärung noch nicht flächendeckend, teils aufgrund uneinheitlicher Fachkenntnisse oder Indikationsstellung. Die Empfehlung soll dazu beitragen, diese Unterschiede auszugleichen. Gleichzeitig besteht bereits eine hohe Akzeptanz der empfohlenen Maßnahmen bei den Betroffenen. Angesichts der noch sehr limitierten Evidenz besteht weiterhin Forschungsbedarf im Bereich des Duplikationssyndroms 22q11.2, insbesondere zur besseren Charakterisierung spezifischer klinischer Manifestationen und zur Ableitung standardisierter diagnostischer und therapeutischer Leitlinien. Dennoch wurde im Expertenkonsens ein Empfehlungsgrad B vergeben, da der erwartete Nutzen der empfohlenen Maßnahmen den potenziellen Nachteil deutlich überwiegt.

5.3	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Patient*innen mit Diagnose Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen zeitnah nach Diagnosestellung und im Verlauf eine Abklärung auf Auffälligkeiten in der Sprech- und Sprachentwicklung und auf kindliche Dysphagien erhalten.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrundtext:

In der systematischen Literaturrecherche wurde keine Evidenz gefunden, die Informationen zu Auffälligkeiten in der Sprech- und Sprachentwicklung und zu kindlichen Dysphagien liefert. Nach klinischer Erfahrung ist hierfür jedoch eine erhöhte Prävalenz beobachtbar, was zeigt die Relevanz einer entsprechenden Abklärung unterstreicht. Zur Sprachentwicklung allgemein s. bitte auch die Kapitel zu „Wachstum und Entwicklung“.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Wie oben aufgeführt, treten Probleme im Bereich Sprechen, Sprache und Schlucken bei einer großen Gruppe von Patient*innen mit 22q11.2DS auf. Aus diesem Grund ist eine frühzeitige und zeitnahe Diagnostik von hoher Relevanz. Die Abklärung von Auffälligkeiten in der Sprech- und Sprachentwicklung und von kindlichen Schluckstörungen ermöglicht eine rechtzeitige Einleitung weiterführender Behandlungen und trägt damit zur Verbesserung der Lebensqualität bei. Da diese Diagnostik ohne hohen Aufwand durchführbar ist, überwiegt der erwartete Nutzen mögliche Risiken deutlich. Aus diesen Gründen wurde im Expertenkonsens ein Empfehlungsgrad A formuliert.

5.4	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Für Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte eine diagnostische Abklärung sowie die eventuell erforderliche Behandlung in interdisziplinären (einschließlich MKG, HNO, Phoniatrie und Pädaudiologie und Logopädie) Zentren erfolgen, die sich auf die Behandlung von Gaumenspalten spezialisiert haben.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 benötigen eine interdisziplinäre Betreuung, da sie häufig eine Vielzahl von funktionellen Beeinträchtigungen aufweisen, wie z. B. Saugen, Schlucken, Sprechen und Hören. Solch spezialisierte Zentren verfügen über erfahrene Teams, die aus Chirurg*innen, HNO-Ärzt*innen, Phoniater*innen/Pädaudiolog*innen, Logopäd*innen, Kieferorthopäd*innen und weiteren Fachdisziplinen bestehen. Diese interdisziplinäre Zusammenarbeit gewährleistet eine umfassende Diagnostik, individuell angepasste Therapiepläne und eine langfristige Nachsorge, die den komplexen medizinischen und sozialen Bedürfnissen der betroffenen Kinder gerecht wird.

Darüber hinaus profitieren Kinder in spezialisierten Zentren von modernsten chirurgischen Techniken, spezialisierten Sprachtherapien und optimierter prä- und postoperativer Betreuung, die eine bestmögliche funktionelle und ästhetische Rehabilitation ermöglicht. Eine Behandlung reduziert das Risiko für Spätfolgen und trägt wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität bei.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die im Hintergrundtext dargelegten Aspekte unterstreichen die Bedeutung der interdisziplinären Zentren. Aus individueller Patientenperspektive ist die Abklärung in spezialisierten Zentren, die alle relevanten Fachdisziplinen einbinden, von hoher Relevanz. Dies gewährleistet eine höhere Diagnosesicherheit und ermöglicht gezielte Behandlungsempfehlungen. Die enge Zusammenarbeit zwischen den Disziplinen ist von besonderer Bedeutung, da es sich um einen medizinischen Bereich an der Schnittstelle verschiedener Fachdisziplinen handelt. Das Behandlungsergebnis verbessert sich deutlich, wenn eine interdisziplinäre Einschätzung erfolgt und die beteiligten Fachdisziplinen eng abgestimmt zusammenarbeiten – ein Ansatz, der in spezialisierten Zentren strukturell verankert ist. Die gezielte Versorgung durch Zentren mit hoher Erfahrung führt zu einer Senkung von Fehldiagnosen und Folgemorbidität. Damit ergibt sich eine Ressourcenersparnis aus Sicht der Gesamtbevölkerung. Da entsprechende Zentren in der deutschen Versorgungsstruktur bereits etabliert sind und routinemäßig für die empfohlenen Abklärungen bereits regelhaft als Anlaufstelle genutzt werden, sind keine zusätzlichen Kosten zu erwarten. Die Empfehlung entspricht der Patientenpräferenz. Insgesamt besteht somit ein positives Verhältnis von Nettonutzen zu möglichen Risiken. Da für diese Empfehlung keine direkte Evidenz detektiert werden konnte, wurde im Expertenkonsens ein Empfehlungsgrad B formuliert.

5.5	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Die mund-kiefer-gesichtschirurgische/hals-nasen-ohrenärztliche/phoniatriisch-pädaudiologische Diagnostik des Artikulationsorgans, des peripheren Hörorgans sowie des Sprech- und Sprachentwicklungsstatus sollte dabei den jeweils gültigen Leitlinien im AWMF-Register der jeweiligen Störungsbilder folgen. Zusätzlich sollte bei Verdacht auf velopharyngeale Schlussinsuffizienz eine objektive Darstellung der velopharyngealen Funktion (mittels Nasopharyngoendoskopie/Videofluoroskopie) erfolgen.	
Grundlage	<u>Leitlinienadoption:</u> - Updated Guideline (4): [„Assessments and Management at diagnosis: Referral to cleft-palate team to assess for overt cleft, SMCP, and VPD (nasoendoscopy/videofluoroscopy as needed), Evaluation of speech and language by speech-language pathologist, Evaluation by otolaryngologist for recurrent otitis media and possible laryngo-tracheo-esophageal anomalies, Evaluation of hearing using audiogram +/- tympanometry”] - AWMF-S2k-Leitlinie “Periphere Hörstörungen im Kindesalter” (049-010) (233): s. dort zu Empfehlungen zur Diagnostik - AWMF-Leitlinie “Therapie von Sprachentwicklungsstörungen” (049-015) (234): s. dort zu Empfehlungen zur Diagnostik - AWMF-Leitlinie “Diagnostik von Sprachentwicklungsstörungen (SES) unter Berücksichtigung umschriebener Sprachentwicklungsstörungen (USES)” (049-006) (in Bearbeitung) (235): s. dort zu Empfehlungen zur Diagnostik	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Da zur mund-kiefer-gesichtschirurgischen, hals-nasen-ohren-ärztlichen und phoniatriisch-pädaudiologischen Diagnostik des Artikulationsorgans, des peripheren Hörorgans sowie der Sprech- und Sprachentwicklung bei 22q11.2DS keine Evidenz gefunden werden konnte, wird an dieser Stelle auf die jeweils gültigen Leitlinien im AWMF-Register der jeweiligen Störungsbilder verwiesen. Von besonderer Relevanz sind hier folgende Leitlinien: “Periphere Hörstörungen im Kindesalter” (049-010) (233) sowie “Therapie von Sprachentwicklungsstörungen” (049-015) (234). Die Leitlinie „Diagnostik von Sprachentwicklungsstörungen (SES) unter Berücksichtigung umschriebener Sprachentwicklungsstörungen (USES)” (049-006) (235) wird gerade erarbeitet und kann nach Veröffentlichung ebenfalls als Orientierung zur Diagnostik herangezogen werden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die gefundene Evidenz zeigt eine deutlich erhöhte Relevanz der Abklärung der genannten Anomalien und Folgeerkrankungen aufgrund erhöhter Prävalenzen in der untersuchten Gruppe. In der durchgeführten Evidenzsuche wurde keine ausreichende Evidenz für eine Abweichung von den für die Gesamtbevölkerung bereits bestehenden Leitlinien im Bereich Abklärung auf HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie-Morbidität gefunden. Aus diesem Grund

wird für die Durchführung der Abklärung bzw. Diagnostik auf die oben aufgeführten bestehenden fachspezifischen Leitlinien verwiesen. Eine objektive Darstellung der velopharyngealen Funktion (mittels Nasopharyngoendoskopie oder Videofluoroskopie) bei Verdacht auf velopharyngeale Schlussinsuffizienz ist in der Regel risikoarm und ermöglicht eine verlässliche Diagnostik. Die Empfehlung zielt darauf ab, eine versorgungsgerechte und leitlinienkonforme Diagnostik sicherzustellen und den Zugang der Betroffenen zur angemessenen medizinischen Abklärung zu verbessern. In den oben aufgeführten Leitlinien wird die Durchführung der Diagnostik aufgezeigt.

Da eine Diagnostik einen hohen Nutzen für die Betroffenen und deren Lebensqualität besitzt, wurde im Expertenkonsens ein Empfehlungsgrad B vergeben.



5.5.5 Orthopädie

Das folgende Kapitel befasst sich mit der Schlüsselfrage „Abklärung auf orthopädische Komorbidität: Welche diagnostischen Untersuchungen sollen nach Stellung der Diagnose 22q11.2DS durchgeführt werden?“.

6.1	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen eine Abklärung auf muskuloskelettale Anomalien erhalten. Dies beinhaltet insbesondere die Abklärung auf Anomalien der Halswirbelsäule, Wirbelsäulendeformitäten (Skoliosen, Kyphosen) sowie Manifestationen im Bereich der Extremitäten, insbesondere Patellaluxation.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> <i>Orthopädische Anomalien des Halses und des Kopfes</i> Prävalenz mind. eine zervikale/ okzipitale Anomalie: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Platybasie: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Zervikale Anomalie: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Zervikale Anomalie am 1. Halswirbel: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Zervikale Anomalie am 2. Halswirbel: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Beweglichkeit: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Okzipitale Anomalie: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Anomalien der Halswirbelsäule: PS sehr niedrig (0) Prävalenz Sprengel-Anomalie: PS sehr niedrig (0) <i>Orthopädische Anomalien des Rumpfes</i> Prävalenz Skoliose: Sys. Rev. sehr niedrig (0), PS sehr niedrig (0) Prävalenz Rippenanomalien: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Abnorme Wirbel: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Schmetterlingswirbel: Sys. Rev. sehr niedrig (0)	(236–238, 111) <u>Evidenztabelle zu:</u> Orthopädie Abklärung <i>Orthopädische Anomalien des Halses und des Kopfes</i> Mind. eine zervikale/ okzipitale Anomalie (236) Platybasie (236) Zervikale Anomalie (236) Zervikale Anomalie am 1. Halswirbel (236) Zervikale Anomalie am 2. Halswirbel (236) Beweglichkeit (236) Okzipitale Anomalie (236) Anomalien der Halswirbelsäule (111) Sprengel-Anomalie (238) <i>Orthopädische Anomalien des Rumpfes</i> Skoliose (236, 237, 111) Rippenanomalien (236) Abnorme Wirbel (236) Schmetterlingswirbel (236) Halbwirbel (236) <i>Orthopädische Anomalien der Extremitäten</i> Patellaluxation (236) Pes equinovarus (236) Syndaktylie der oberen Gliedmaßen (236) Camptodaktylie der oberen Gliedmaßen (236) Polydaktylie der oberen Gliedmaßen (236)	

Prävalenz Halbwirbel: Sys. Rev. sehr niedrig (0) <i>Orthopädische Anomalien der Extremitäten</i> Prävalenz Patellaluxation: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Pes equinovarus: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Syndaktylie d. oberen Gliedmaßen: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Campodactylie der oberen Gliedmaßen: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Polydaktylie d. oberen Gliedmaßen: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Syndaktylie d. unteren Gliedmaßen: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Überlappende Zehen: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Fußversion: Sys. Rev. Sehr niedrig ⊕ Prävalenz Metatarsus adductus: Sys. Rev. Sehr niedrig ⊕ <i>Andere</i> Prävalenz Juvenile idiopathische Arthritis: Sys. Rev. sehr niedrig (0) Prävalenz Kleinwüchsigkeit: Sys. Rev. sehr niedrig (0)	Syndaktylie der unteren Gliedmaßen (236) Überlappende Zehen (236) Fußversion (236) Metatarsus adductus (236) <i>Andere</i> Juvenile idiopathische Arthritis (236) Kleinwüchsigkeit (236)
	Konsensstärke: 11/11, 100 %

Hintergrundtext:

Unter muskuloskelettalen Erkrankungen werden u. a. entzündliche und degenerative Erkrankungen des Bewegungsapparates gezählt (239). Einige Studien weisen darauf hin, dass die Prävalenz von muskuloskelettalen Anomalien für Betroffene des 22q11.2 Deletionssyndroms erhöht sind. Hierzu wurden ein systematisches Review und drei weitere Primärstudien in der systematischen Literaturrecherche gefunden. Eine übersichtliche Darstellung muskuloskelettaler Anomalien bei Patient*innen mit 22q11.2Del ist im systematischen Review von Homans et al. dargestellt (236). Dieses Review schloss auch Studien mit einer Population von weniger als 100 Personen, einzelne Studien mit einer sehr kleinen Population sowie Fallserien ein. Die berichteten Prävalenzen sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden, da es laut AMSTAR-2 auch mit einer kritisch niedrigen Qualität bewertet wird. Das systematische Review bewertete das Risk of Bias der einzelnen eingeschlossenen Studien anhand von 12 Fragen, die speziell für das Review entwickelt wurden und orientierte sich an Empfehlungen zur kritischen Beurteilung von Beobachtungs- und Prävalenzstudien (240). Die Fragen ähnelten de-

nen von Hoy et al. und bewerteten die Population, den Endpunkt, statistische Methoden, Störfaktoren sowie Interessenserklärungen (241). Studien mit 0 – 4 Punkten zeigten einen hohen Risk of Bias (schwache Evidenz), Studien mit 5 – 8 Punkten einen moderaten Risk of Bias (moderate Evidenz) und Studien mit 9 – 12 Punkten einen niedrigen Risk of Bias (hohe Evidenz). Für die unterschiedlichen orthopädischen Auffälligkeiten wurde der beste verfügbare Evidenzgrad aus den einzelnen Studien angegeben. Studien mit niedriger Evidenz wurden aus dem systematischen Review ausgeschlossen (236). Im Folgenden werden orthopädische Endpunkte, welche im systematischen Review von Homans et al. eine hohe oder moderate Evidenz aufweisen, erläutert (236). Endpunkte, welche aus klinischer Sicht ebenfalls als relevant erachtet werden, sind ebenfalls aufgelistet.

Orthopädische Anomalien des Halses und des Kopfes

Nach Homans et al. (2018) wurden bei insgesamt 105 Personen mit dem Deletionssyndrom 22q11.2 in zwei Querschnittstudien (Altersspanne von 1,6-46 Jahre) mit hoher Evidenz eine Prävalenz von 90,5 %–100 % für mind. eine zervikale/okzipitale Anomalie beobachtet. Die Diagnose wurde anhand einer Röntgenaufnahme gestellt (236). Campbell et al. (2018) fand in einer longitudinalen Studie (nach Hoy et al. moderates Risk of Bias) eine Prävalenz von 46 % (654/1421) für Anomalien der Halswirbelsäule. Hierfür wurden Daten über muskuloskelettale Anomalien bei 1421 Personen mit 22q11.2Del überprüft (111). Eine breite Prävalenzspanne von 11,5 %–91,2 % wurde für Platybasie im systematischen Review anhand von Röntgenaufnahmen in insgesamt vier Querschnittstudien (Altersspanne von 1,6 – 46 Jahre) mit hoher Evidenz nachgewiesen (236). Homans et al. berichteten jedoch, dass die eingeschlossenen Studien eine breite Heterogenität hinsichtlich Populationsgröße, Alter und Risk of Bias zeigten und daher die großen Prävalenzspannen erklärbar waren (236). Im Vergleich dazu wurden in einer Arbeit von Ankith et al. 930 CT's ausgewertet (242). 33,1 % hatten kongenitale Anomalien der HWS oder des occipitocervikalen Übergangs (242).

Zervikale Anomalien am 1. Halswirbel wie z.B. eine dysmorphe Form waren in drei Querschnittstudien (Altersspanne von 1,6-46 Jahre) mit hoher Evidenz in 12,5 %–75 % anhand von Röntgenaufnahmen zu beobachten. Ein offener Bogen war in 41 %–66,7 % und Fusion C2-C3 der hinteren Elemente und Wirbelkörper in 12,7 %–21,4 % festzustellen. Ebenso häufig wurden zervikale Anomalien wie eine dysmorphe Form am 1. Halswirbel (12,5 %–75 %) anhand von CT/MRT-Aufnahmen in zwei Querschnittstudien (Altersspanne von 1,6–46 Jahre) mit hoher Evidenz nachgewiesen. Ein offener Bogen wurde hingegen in 56,3 %–66,7 % anhand von CT/MRT festgestellt (236).

Zwei Querschnittstudien mit moderater Evidenz fanden anhand von Röntgenaufnahmen eine Prävalenz von 20 %–21,2 % für Fusionen C2-C3 im Bereich der Wirbelbögen. Eine Querschnittsstudie mit moderater Evidenz berichtete weitere durch Röntgenaufnahmen festgestellte zervikale Anomalien: Hypoplasie des vorderen Bogens C1 (38,1 %) und Okzipitalisation (2,5 %) (236).

Weiter zervikale Anomalien wurden ebenfalls in zwei Querschnittsstudien mit moderater Evidenz anhand von CT/MRT berichtet: gespaltener vorderer Bogen C1 (64 %–83 %), Fusion C2-C3 der posterioren Teile und des Wirbelkörpers (9,4 %–32,1 %), Okzipitalisation (15,6 %–15,8 %), Subluxation C1 (5,3 %–6,3 %) sowie Fusion „C1/C3“ (2,2 %–5,3 %), wobei hier zunehmend aus einem Vergleich mit den verwendeten Primärstudien in dem Review Fusion

C1/C2 gemeint ist. Anhand je einer Querschnittstudie mit moderater Evidenz und dem Einsatz von CT/MRT waren ein offener vorderer Bogen C1 in 68,8 %, Dysmorphie des Dens in 65,6 %, Fusion der hinteren Teile C2-C3 in 18,8 %, Fusion C1/C2 in 15,4 % und offener hinterer Bogen C2 in 6,3 % beobachtbar (236).

Der hintere Atlasbogen verknöchert in der Regel bis zum 3.-4. Lebensjahr. Die Verknöcherung kann jedoch ausbleiben, hat dann jedoch selten eine klinische Relevanz (243).

Zervikale Anomalien am 2. Halswirbel wie z. B. C2-Swoosh bzw. „Nike-Swoosh“ waren laut zwei Querschnittstudien (Altersspanne von 1,6 – 46 Jahre) mit hoher Evidenz seltener mit einer Prävalenz von 31,3%–59,4 % (festgestellt durch CT/MRT) vs. 43 %–59 % (festgestellt durch Röntgenaufnahmen). Ein dysmorpher Dens wurde in je zwei Studien mit hoher Evidenz anhand von Röntgenaufnahmen in 23,8 %–58,2 % nachgewiesen (236).

Hinsichtlich der Bewegungsfähigkeit wurden folgende Ergebnisse in einer Studie mit moderater Evidenz anhand von Röntgenaufnahmen beobachtet: Erhöhte segmentale Bewegung (56 %), erhöhte okzipitoatlantale Bewegung (44 %), erhöhte atlantoaxiale Bewegung (10 %), erhöhte C2-C3 Bewegung (6 %) und erhöhte C3-C4 Bewegung (15 %).

Okzipitale Anomalien wurden ebenfalls im Review von Homans et al. (2018) berichtet. Basiläre Impressionen wurden in drei Studien mit moderater Evidenz in 2,2 %–9,4 % anhand von CT/MRT beobachtet und in 2,5 % anhand von Röntgenaufnahmen in einer Studie mit moderater Evidenz (236).

Vergleichswerte aus der allgemeinen Bevölkerung zu okzipitalen Anomalien gibt es nicht, da solche Werte über Funktionsaufnahmen an einer großen Zahl gesunder Patient*innen erhoben werden müssten, was ethisch aufgrund der Strahlenbelastung nicht möglich ist.

Eine Sprengel-Anomalie wurde nur in einer einzigen konsekutiven Primärstudie (geringes Risk of Bias) mit 235 Personen mit 22q11.2Del (2–27 Jahre) mit einer sehr geringen Prävalenz von 0,9 % (2/235) beobachtet. Zur Diagnostik wurden klinische Untersuchungen bei allen durchgeführt, eine klinisch-orthopädische Beurteilung bei 187 Personen sowie Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule, der Schulterblätter und des Brustkorbs bei 112 Personen (238). Die Sprengel-Deformität tritt grundsätzlich sehr sporadisch auf. Genaue Inzidenzen sind nicht bekannt.

Orthopädische Anomalien des Rumpfes

Unter Skoliose versteht man eine dreidimensionale Abweichung der Wirbelsäulenachse. Laut einem selektiven Review der Literatur ist Skoliose bei Jugendlichen bis 15 Jahren in 1 % bis 2 % zu beobachten. Die Prävalenz steigt auf 8 % bei Erwachsenen mit 25 Jahren und älter. Bei Personen über 60 Jahren tritt Skoliose in mehr als 50 % auf (244). Die Leitlinie „Adoleszente idiopathische Skoliose“ berichtete eine Prävalenz von AIS in einer Spanne bei 0,47 % bis 5,2 % (245). Homans et al. fanden in ihrem systematischen Review auf Grundlage von 14 Studien (Altersspanne 0–65 Jahre) mit moderater Evidenz eine Prävalenz von 0,6 %–60 % für Skoliose bei Patient*innen mit 22q11.2DS. Die Diagnostikmethode wurde hier nicht erwähnt (236). Zwei Studien mit moderater Evidenz berichteten eine Prävalenz von 3 %–6,4 % für operationsbedürftige Skoliose. In zwei weiteren in der Recherche identifizierten Primärstudien wurde eine Prävalenz von 20 %–57 % für Skoliose festgestellt (237, 111). Die Kohortenstudie von Homans et al. (geringes Risk of Bias) untersuchte 1902 Personen mit 22q11.2Del aus den USA und den Niederlanden (237). In den USA wurde der Adam's forward bend test in

einer klinischen Untersuchung durchgeführt, während in den Niederlanden eine stehende posterior-anteriore und laterale Röntgenaufnahme der gesamten Wirbelsäule gemacht wurde. Bei 20 % (217/1085) der gesamten Kohorte in den USA (n=1085) wurden Skoliosen festgestellt und bei 48 % (152/317) der über 16-Jährigen (n=317). 49 % (48/97) aller Personen in den Niederlanden (N=97) hatten eine Skoliose sowie 57 % der über 16-Jährigen (N=14) (237). In der longitudinalen Studie von Campbell et al. (moderates Risk of Bias) wurden Daten über Muskel-Skelett-Anomalien von 1421 Personen mit 22q11.2Del überprüft und eine Prävalenz von 50 % (710/1421) für Skoliose bei 22q11.2Del festgestellt (111). Nach Operationen angeborener Herzfehler war die Inzidenz von Skoliosen besonders hoch, wenn die Kinder im ersten Lebensjahr operiert wurden. Bei diesen Kindern beträgt die Inzidenz nach Kaito 42,4 % (246). Nach Homans et al. war eine Herzoperation bei Kindern mit 22q11.2 Syndrom kein zusätzlicher Risikofaktor für die Entstehung von Skoliosen (247). Ob jedoch sehr früh durchgeführte Herzoperationen im ersten Lebensjahr nicht doch ein zusätzliches Risiko darstellen, kann anhand der Literatur derzeit noch nicht ausreichend sicher beantwortet werden.

Weitere thorakale/lumbale Wirbelsäulenmanifestationen wurden im systematischen Review von Homans et al. (2018) mit einer geringeren Prävalenz berichtet (236). Zwei Studien mit moderater Evidenz diagnostizierten Rippenanomalien (2 %–19 %), eine Querschnittstudie mit schwacher Evidenz (Altersspanne 1 Tag–36 Jahre) einen Schmetterlingswirbel (11,1 %), zwei Studien mit schwacher Evidenz Halbwirbel (1,6 %–4,7 %) und zwei Studien mit moderater Evidenz abnorme Wirbel (1,1 %–1,5 %). Informationen zur Diagnostik wurden keine gegeben. Schmetterlingswirbel und Halbwirbel gehören zu den angeborenen Deformitäten der Wirbelsäule und können zu angeborenen Skoliosen führen. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung betrifft die Inzidenz von Rippenanomalien nach einer Arbeit an kaukasischen Kindern ca. 14 % (248). Für Schmetterlingswirbel gibt es keine Inzidenzen in der Normalbevölkerung. Nach Katsuura sind sie sehr selten (249). Die Inzidenz von Halbwirbeln ist 5-10:10.000 Geburten, also 0,05 %–0,1 % (250). Es zeigen sich daher höhere Werte bei Menschen mit 22q11.2Del.

Orthopädische Anomalien der Extremitäten

Das systematische Review von Homans et al. (2018) berichtete außerdem über Prävalenzen zu Manifestationen an den Extremitäten. Drei Studien mit schwacher Evidenz (Altersspanne 0–57) diagnostizierten Patellaluxationen (10 %–20 %) und 15 Studien mit moderater Evidenz (Altersspanne 8 Monate–65 Jahre) diagnostizierten einen Pes equinovarus (1,1 %–13,3 %). Laut Leitlinie „Kindlicher Knick-Senkfuß“ im AWMF-Register bildet sich die Fußlängenwölbung bis zum 10. Lebensjahr generell bei Kindern aus, wobei bei einem Anteil von 4 % der 10-Jährigen Kinder der Knick-Senkfuß persistiert (251). In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse war die Inzidenz des angeborenen Pes equinovarus 1,18 auf 1000 Geburten (252). Pes equinovarus scheint demnach bei Personen mit 22q11.2Del häufiger zu sein. Je zwei Studien mit moderater Evidenz (Altersspanne 1 Monat – 36 Jahre) im Review von Homans et al. diagnostizierten Syndaktylie der oberen und unteren Gliedmaßen (11 %–11,8 %; 1,9 %–11 %) und zwei Studien mit moderater Evidenz (Altersspanne 1 Monat–35 Jahre) diagnostizierten Polydaktylie der oberen Gliedmaßen (1,0 %–3,7 %) (236). Nach Ahmed et al. (2017) betrug die Prävalenz von Syndaktylien 1 auf 2-3000 Geburten und die Prävalenz von Polydaktylie beträgt 1 auf 700-1000 Geburten (253). Daher sind die Prävalenzen von Patient*innen mit 22q11.2Del höher als in der Normalbevölkerung. Camptodaktylie der oberen Gliedmaßen wurde in drei

Studien mit moderater Evidenz in 3 %–20 % (1 Monat–15 Jahre) berichtet. Die Prävalenz einer Camptodactylie ist nach Salazard et al. ca. 1 % in der Normalbevölkerung, so dass Patient*innen mit 22q11.2Del häufiger betroffen sind (254). Je vier Studien mit moderater Evidenz (Altersspanne 1 Monat–54 Jahre) im Review von Homans et al. (2018) diagnostizierten überlappende Zehen (2,3 %–36,7 %), je drei Studien mit moderater Evidenz (Altersspanne 1 Monat–36 Jahre) diagnostizierten Fußversionen (0,9 %–2,5 %) und je zwei Studien mit moderater Evidenz (Altersspanne 1 Tag–36 Jahre) diagnostizierten Metatarsus adductus (0,9 %–1 %). Informationen zur Diagnosemethode wurden nicht gegeben (236). Die Inzidenz eines Sichelfußes bei Neugeborenen ist ca. 1 % und die von Fußversionen 0,7 %. Damit sind diese Werte ähnlich wie bei Patient*innen mit 22q11.2Del (255).

Weitere

Die Inzidenz einer Juvenilen idiopathischen Arthritis bei 22q11 wird mit 3,75 % angegeben. Dies wurde anhand einer Studie mit unklarer Evidenz im systematischen Review von Homans et al. berichtet (236). Eine Information zur Diagnostikmethode sowie zum Alter der Patient*innen wurde nicht gegeben. Nach den Erfahrungen des Referenzzentrums in Hamburg kann die Inzidenz durchaus höher sein. Der Grund dafür könnte in der unzureichenden Einordnung von Gelenk- oder Sehnenbeschwerden als entzündliche Ursache liegen. In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) wurden 7989 Personen zwischen 18 und 79 Jahren befragt. Rheumatoide Arthritis wurde von 3,2 % der Frauen und 1,9 % der Männer berichtet. Bei 18 bis 29 Jährigen lag die Prävalenz bei 1,1 % wobei Menschen mit einem niedrigen Sozialstatus eine höhere Prävalenz aufwiesen (239). Laut Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“ im AWMF-Register tritt eine juvenile idiopathische Arthritis in 0,1 % der Kinder- und Jugendlichen auf (215). Eine höhere Prävalenz bei 22q11.2Del ist somit beobachtbar im Vergleich zur Normalbevölkerung.

Kleinwüchsigkeit wurde im systematischen Review von Homans et al. (2018) in 26 Studien mit 3144 Personen untersucht. Es zeigte sich, dass die Durchschnittsgröße bei Patient*innen mit 22q11.2DS geringer war als in der Bevölkerung und ca. im 10. – 20. Perzentil der Welt-Gesundheits-Organisation lag. Es ist jedoch unklar, wie die Diagnose gestellt wurde (236).

Die unter „Weitere“ berichteten Endpunkte sind außerdem in den Bereichen „Wachstum und Entwicklung“ sowie „Immunologie“ aufgegriffen und wurden zur Vollständigkeit und aufgrund der Überschneidung mit dem Fachbereich „Orthopädie“ auch hier aufgelistet.

Hüftgelenk

In der Literatur werden nur wenige Angaben zu möglichen Hüftgelenkerkrankungen bei 22q11.2DS gemacht. In der systematischen Suche der Leitlinie wurde keine Evidenz dazu gefunden. Nach klinischer Erfahrung aus Spezialzentren zu 22q11.2DS können Hüftgelenkerkrankungen bei 22q11.2DS jedoch deutlich häufiger sein als allgemein bekannt. So scheint die Hüftdysplasie insbesondere bei Kindern mit Gehbeginn nach dem 18. Lebensmonat vermehrt zu sein. Bei Kindern über 10 Jahren fand sich in einigen Fällen eine deutlich eingeschränkte Hüftbeweglichkeit. Als Ursache fand sich in diesen Fällen nicht selten eine Coxa profunda bzw. eine Protrusio acetabuli. Genaue Angaben zu Inzidenz von Hüftgelenkerkrankungen findet man in der Literatur nicht.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die Evidenzbewertung nach GRADE für die einzelnen beschriebenen muskuloskelettalen Endpunkte ist sehr niedrig (0 bzw. $\oplus$). Hierfür wurde das genannte systematische Review sowie die einzelnen Primärstudien bewertet. Das systematische Review von Homans et al. (2018) bewertete zudem das Risk of Bias der eingeschlossenen Studien. Eine rechtzeitige Erkennung muskuloskelettaler Anomalien ist von großer Relevanz für die körperliche Beweglichkeit und somit für die Gestaltung des Alltags. Eine frühzeitige Diagnose kann dazu beitragen durch Anwendung konservativer therapeutischer Verfahren operative Maßnahmen zu vermeiden, die sonst bei ausgeprägten Manifestationen regelhaft erforderlich werden würden. Zudem kann dadurch das Gesundheitssystem weniger belastet werden, da Probleme wie Skoliosen früher erkannt und frühzeitig besser behandelt werden können. Aus diesen Gründen wird die Empfehlung einer orthopädischen Abklärung mit dem Empfehlungsgrad A vergeben.

6.2	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Die Abklärung sollte jährlich bis zum Abschluss des Wachstums erfolgen.	
Grundlage	Wirbelsäulen-Ampel (256)	
	Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrundtext:

Aufgrund der oben genannten Prävalenzen und häufigem Auftreten von orthopädischen Abnormalitäten ist eine orthopädische Abklärung bei Patient*innen mit Deletionssyndrom 22q11.2 von großer Relevanz. In der Realität ist die Wirbelsäule häufig jedoch noch zu wenig in der Aufmerksamkeit von Ärzt*innen. Bei später Diagnostik sind konservative Therapiemaßnahmen nicht mehr zielführend und operative Korrekturen mit sehr großem Aufwand und Operationsrisiko verbunden. In der Wirbelsäulen-Ampel, welche ein Instrument zur Früherkennung von Wirbelsäulendeformitäten bei Cerebralpareesen (CP) darstellt, wird deshalb darauf verwiesen, dass eine Vorstellung bei Kinder-, Neuro- oder Wirbelsäulenthopäd*innen von Bedeutung ist und entsprechend bei Verdacht eine Überweisung großzügig erfolgen sollte (256). Cerebralpareesen haben eine ähnlich hohe Prävalenz wie Kinder mit 22q11.2Del. Deformitäten können im Wachstum zu jedem Zeitpunkt auftreten. Daher sind jährliche Untersuchung sinnvoll. Des Weiteren rechtfertigen die Inzidenzen der Skoliose die jährliche Kontrolle selbst bei völlig unauffälligen klinischen Befunden wie es auch in der Wirbelsäulen-Ampel in der Kategorie Grün (=keine Risikofaktoren für die Entwicklung einer Wirbelsäulendeformität vorherrschend) empfohlen wird (256).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Eine jährliche Kontrolluntersuchung ermöglicht es, Störungen des Skelettsystems, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Wachstum auftreten können, rechtzeitig zu erkennen. Weiterhin unterstützt diese dadurch, operative Maßnahmen rechtzeitig zu vermeiden (z.B. Korsettbehandlung bei Skoliose) oder das Ausmaß operativer Maßnahmen zu reduzieren. Die hohe Inzidenz entsprechender Skelettanomalien bei den betroffenen Patient*innen rechtfertigt

daher eine solche jährliche Kontrolle. Letztlich werden durch ein solches Vorgehen die Kosten für das Gesundheitssystem reduziert und operative Maßnahmen eingespart.

6.3	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollten jährlich bis zum Abschluss des Wachstums eine Abklärung auf muskuloskelettale Anomalien erhalten. Dies beinhaltet insbesondere die Abklärung auf Anomalien der Halswirbelsäule (zervikale Anomalien), Wirbelsäulendeformitäten (Skoliosen, Kyphosen) sowie Manifestationen im Bereich der Extremitäten, insbesondere Patellaluxation. Insgesamt besteht jedoch noch deutlicher Forschungsbedarf zur Auftretenswahrscheinlichkeit beim Duplikationssyndrom 22q11.2.	
Grundlage	(31)	
	Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrundtext:

Homans et al. (2018) untersuchten in ihrem systematischen Review keine orthopädischen Auffälligkeiten bei Patient*innen mit Duplikationssyndrom 22q11.2. Hierzu gibt es nur eine Studie von Bartik et al., die dazu Informationen liefert. Muskuläre Hypotonie wurde mit einer Prävalenz von 16 % in einer Gruppe von 25 Patient*innen mit 22q11.2Dup festgestellt (31). Im Vergleich dazu ist eine Hypotonie in der Allgemeinbevölkerung in < 5 % bei unter 50-Jährigen zu beobachten, sowie bei 20 % bei über 70-Jährigen (257).

In der Studie von Bartik et al. wurden außerdem weitere Auffälligkeiten wie Gangstörungen, Klinodaktylie, beidseitig überlappende Zehen, verminderter Tonus und Kraft, Hypermobilität, Genu valgum, Plattfüße, Muskelschwäche, Skoliose, abnorme Elektromyographie (EMG), Pectus excavatum (Trichterbrust) und Kontraktur des proximalen Interphalangealgelenks (PIP) genannt, jedoch ohne konkrete Prävalenzwerte. Die Diagnosen wurden anhand einer körperlichen Untersuchung gestellt (31).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die Informationen zu Skelettanomalien beim Duplikationssyndrom sind in der Literatur noch spärlich. Bis ausreichende Daten zur Verfügung stehen, sollten diese Patient*innen daher auch orthopädischerseits genauso behandelt und überwacht werden wie Patient*innen mit Deletionssyndrom, insbesondere da dies mit geringem Aufwand im Rahmen regulärer Untersuchungen erfolgen kann und der potenzielle Nutzen die potenziellen Schäden überwiegt.

6.4	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte im Falle eines klinischen Verdachts auf Skoliose eine Röntgenaufnahme der gesamten Wirbelsäule angefertigt werden.	
Grundlage	<u>Leitlinienadoption:</u>	

	- Updated Guideline (4): [„ Assessments and Management at diagnosis: Routine scoliosis screening with scoliometer and with x-ray when clinically indicated”] - Systematisches Review (236) - S2k-Leitlinie „Adoleszente idiopathische Skoliose“ (245): [„ Bei klinischem Verdacht auf eine AIS sollen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule im Stand angefertigt werden, eine klinische Untersuchung im Vorfeld soll durchgeführt werden. (...) Empfehlung aufgrund Experten-Konsens, Zustimmung 93 %]
	Konsensstärke: 11/11, 100 %

Hintergrundtext:

Aufgrund der anzunehmend hohen Prävalenzwerte für Skoliose (bis 60 %) (236, 237, 111) zeigt sich die Relevanz eines Skoliose-Screening bei der jährlichen Untersuchung. Das Screening erfolgt durch den Adams Forward Bend Test unter Verwendung eines Skoliometers. In der updated Guideline sowie in der S2k-Leitlinie „Adoleszente idiopathische Skoliose“ wird darauf hingewiesen, dass, sofern ein klinischer Verdacht besteht, eine Röntgenaufnahme der gesamten Wirbelsäule im Stehen in 2 Ebenen sinnvoll ist (4, 245).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Der Empfehlungsgrad "sollte" ergibt sich aus der hohen Prävalenz sowie aus der Tatsache, dass eine Skoliose zu jedem Zeitpunkt der kindlichen Entwicklung auftreten kann und nicht auf einen bestimmten Entwicklungszeitraum beschränkt ist. Nur bei rechtzeitiger Erkennung in einem frühen Stadium der Erkrankung sind konservative Maßnahmen erfolgreich einsetzbar und die Folgen für die Patient*innen eingrenzbar. Die aufgeführten Leitlinien geben hierzu weitere Informationen.

6.5	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte im Alter zwischen 4-6 Jahren eine Röntgenaufnahme der Halswirbelsäule (im Einzelnen anterior-posterior, lateral, Flexion/Extension, einschließlich Abbildung des Dens axis bei geöffnetem Mund) angefertigt werden. Falls sich der Verdacht auf eine zervikale Instabilität ergibt, sollte eine Magnetresonanztomographie der Halswirbelsäule durchgeführt werden.	
Grundlage	<u>Leitlinienadaptation:</u> - Updated Guideline (4): [„ Assessments and Management at diagnosis: Radiography of the cervical spine at age ~4 y to exclude instability”] - Systematisches Review (236)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrundtext:

In dem systematischen Review von Homans et al. wird auf die Wichtigkeit einer Röntgenaufnahme der Halswirbelsäule einschließlich Aufnahmen von Flexion/Extension im Alter von 4 bis 6 Jahren hingewiesen sowie darauf verwiesen, dass im Falle einer möglichen Instabilität ein MRT der Halswirbelsäule sinnvoll ist (236). Auf dieser Grundlage stellt die Empfehlung eine Adaptation der Empfehlung aus der Internationalen Updated Guideline dar (4). Aufgrund der anzunehmenden hohen Verwandtschaft beider Syndrome wird die Empfehlung für beide formuliert.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Der Empfehlungsgrad "sollte" ergibt sich aus der hohen Prävalenz der Anomalien und aus den möglichen Konsequenzen. Für Kinder mit entsprechenden Anomalien stellen bestimmte Aktivitäten im Sportunterricht ein Risiko dar (z.B. Rolle vorwärts, Rolle rückwärts etc.), da sie ein hohes Risiko für neurologische Schäden bis hin zu einer Querschnittslähmung mit sich bringen. Entsprechende Aktivitäten im Sportunterricht und der häuslichen Umgebung müssen dann vermieden werden. Je nach Ausmaß der Störung können auch frühzeitige operative Maßnahmen erforderlich werden. Aus diesen Gründen wurde für die Empfehlung ein Empfehlungsgrad B vergeben.



5.5.6 Neuropädiatrie, Epileptologie, Wachstum und Entwicklung

Das folgende Kapitel befasst sich mit der Schlüsselfrage „Abklärung auf Komorbidität im Bereich Wachstum und Entwicklung: Welche diagnostischen Untersuchungen sollen nach Stellung der Diagnose 22q11.2DS durchgeführt werden?“.

7.1	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 und Verdacht auf epileptische Anfälle soll eine neuropädiatrisch/epileptologische Abklärung erfolgen und auf Elektrolytverschiebung (Hypokalzämie) untersucht werden.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz Epilepsie: sehr niedrig (0) Prävalenz Hypokalzämie: sehr niedrig (0)	(167, 258, 259, 169, 260, 202, 261) <u>Evidenztabelle zu:</u> Wachstum und Entwicklung Abklärung Epileptische Anfälle/Epilepsie (167, 258, 259, 169) Hypokalzämie (202, 261, 260)	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Eaton et al. (2019) fanden in ihrer Studie zu Epilepsie bei insgesamt 108 22q11.2Del-Betroffenen (Altersspanne: 6,2 – 20,5 Jahre, Durchschnittsalter: 13,6 Jahre) eine Prävalenz von

11,1 % (12/108) (167). Zur Diagnostik der Epilepsie wurde bei allen Teilnehmenden der Epilepsy Screening Questionnaire verwendet. Bei N=44 wurden die Angaben zu epilepsieverdächtigen Zuständen im Rahmen einer epileptologischen Anamnese bewertet, eine Elektroenzephalographie (EEG) über > 10 h ausgewertet sowie eine Überprüfung der Krankenakten vorgenommen (167). Eine Studie von Kim et al. (2016) fand sogar eine noch höhere Prävalenz von 15,2 % bei N=145 Patient*innen (Durchschnittsalter 6,6 Jahre) (169). Dabei wurde die Epilepsie über eine Anamnese und ausführliche valide neurologische Untersuchungsverfahren diagnostiziert, wie EEG-Messungen und verschiedene bildgebende Verfahren (169). Auch Wither et al. (2017) berechneten in ihrem medical records review mit den gleichen diagnostischen Verfahren eine Prävalenz von 15,8 % (32/202) für Krampfanfälle und eine geringere Prävalenz von 4,5 % (9/202) für Epilepsie bei insgesamt 202 22q11.2Del-Betroffenen (Altersspanne: 18 – 63 Jahre, Durchschnittsalter: 39,3 Jahre) (258) (258). In dem medical records review von Kao et al. (2004) wurden N=383 Personen eingeschlossen (Altersspanne: 2 Monate -42 Jahre, Durchschnittsalter: 7,26 Jahre), von denen bei N=348 ausreichend Daten vorhanden waren (259). Hierbei zeigten sich verschiedene Prävalenzen: für epileptische Anfälle ohne Provokationsfaktoren (z. B. Fieber, Hypokalzämie, Ischämie, Hypoxie, im Rahmen einer Operation) eine Prävalenz von 7,7 % (27/348) und für Epilepsie eine Prävalenz von 6,9 % (24/348). Zur Epilepsieklassifikation wurden neben der epileptologischen Beurteilung auch MRT oder EEG-Befunde genutzt (259).

Insgesamt lassen sich bei 22q11.2Del-Betroffenen Prävalenzen von 4,5 % bis 15,8 % feststellen. Die Prävalenz liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 0,5 %–1 % bei Kindern (262). Somit deuten die gefundenen Studien darauf hin, dass die Prävalenz von Epilepsie für Betroffene des 22q11.2 Deletionssyndroms erhöht ist.

Im Zusammenhang mit epileptischen Krampfanfällen sollte auch die Hypokalzämie nicht außer Acht gelassen werden.

Midbari et al. (2016) fanden in ihrer Studie mit N=128 Patient*innen durch eine klinische Evaluation eine Prävalenz von 21,9 % (28/128) für Hypokalzämie bei 22q11.2Del-Betroffenen (Altersspanne: 1 – 55 Jahre, Altersdurchschnitt: 12,9 Jahre) (261) (261). In der retrospektiven Studie von Cancrini et al. (2014) mit N=228 Patient*innen fand man eine doppelt so hohe Prävalenz von 42,5 % (74/174) für (neonatale) Hypokalzämie bei 22q11.2Del bzw. eine Prävalenz von 35,4 % (63/178) für spätere Hypokalzämie (260). Daten zu neonataler Hypokalzämie waren bei N=174 Patient*innen und Daten zu späterer Hypokalzämie bei N=178 Patient*innen verfügbar. Eine andere retrospektive Studie von Lin et al. (2022) mit 138 Patient*innen (Altersspanne: 1 Tag – 17,9 Jahre) fand ebenfalls eine hohe Prävalenz von 42 % (58/138) für Hypokalzämie bei 22q11.2Del-Patient*innen (202).

Zusammengefasst lässt sich eine Prävalenzspanne von 20 % bis 42,5 % für Hypokalzämie bei 22q11.2Del feststellen, eine somit höhere Prävalenz als in der allgemeinen Bevölkerung, welche auf ca. 15 % geschätzt wird (263).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das Risk of Bias der Primärstudien zu Epilepsie und Hypokalzämie ist gering. Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse und fehlender Präzision, resultierte die GRADE-Bewertung in einer sehr niedrigen Studienqualität für beide Endpunkte (0). Da die Prävalenz als insgesamt hoch einzuschätzen ist und die Abklärung eine sehr hohe Relevanz für das Leben der betroffenen

Person aufweist und durch die Abklärung ein vermeidbarer Schaden abgewendet werden kann, wurde die Empfehlung mit dem Evidenzgrad A bewertet. Da sich die Empfehlung auf Patient*innen mit anamnestischen Hinweisen auf Anfälle beschränkt, ist davon auszugehen, dass die Abklärung von Betroffenen und deren Familien gewollt und von allen Akteur*innen akzeptiert sein wird. Bei Beschränkung der Abklärung auf Betroffene mit anamnestischen Hinweisen ist die Diagnostik in Deutschland zeitnah und ressourcenschonend umsetzbar. Somit überwiegt der zu erwartende Nutzen die möglichen Schäden.

7.2	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen hinsichtlich Auffälligkeiten in Längen- und Gewichtsentwicklung überwacht werden. Bei der Beurteilung von Abweichungen sollen syndromspezifische Perzentilenskalen mitberücksichtigt werden, allg. Perzentilenskalen sind für die Beurteilung allein nicht hinreichend. Klinische und anamnestische Auffälligkeiten erfordern eine weitere Abklärung.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz Wachstumsstörung: sehr niedrig ⊕ Prävalenz Wachstumsrate unter der 2. Perzentile der normalen Bevölkerung: sehr niedrig ⊕ Prävalenz Übergewicht: sehr niedrig ⊕	(202, 264, 261, 265, 266) <u>Evidenztabelle zu:</u> Wachstum und Entwicklung Abklärung Wachstumsstörung (202, 264, 261, 266) Wachstumsrate unter der 2. Perzentile der normalen Bevölkerung (266) Übergewicht (261, 265)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrundtext:

Lin et al. (2022) fanden in ihrer Studie eine Prävalenz von 40 % (50/126) für Wachstumsstörungen, die mit Hilfe von Datendurchsichten erhoben wurden. Von insgesamt 138 Patient*innen mit 22q11.2Del waren Daten zu Körpergröße bei 126 Teilnehmenden verfügbar (202). Auch Habel et al. (2012) diagnostizierten – mithilfe von WHO-Normen – Wachstumsstörungen (=geringe Größe für das Alter) bei 818 22q11.2Del-Patient*innen (Durchschnittsalter: 5 Jahre). Dabei errechneten sie eine Prävalenz von 39 % (schwerwiegend in 16 %) bei unter 1-Jährigen und eine Prävalenz von 28 % (schwerwiegend in 5 %) nach 5 Jahren. Bei den unter 1-Jährigen war Untergewicht in 43 % (schwerwiegend in 14 %) erkennbar und Dünnheit (=niedriges Gewicht im Verhältnis zur Körpergröße, laut BMI) in 24 % (schwerwiegend in 9 %). Nach 5 Jahren war Untergewicht bei 16 % (schwerwiegend in 5 %) und Dünnheit (=unter -2 SDS) in 4 % festzustellen (264). Eine ebenfalls hohe Prävalenz von 32,8 % (42/128) fanden Mitbari et al. (2016) in ihrer Studie für Wachstumsstörungen (durch klinische Evaluationen) bei 128 22q11.2Del-Betroffenen (Altersspanne: 1 – 55Jahre, Durchschnittsalter: 12,9 Jahre) (261).

Insgesamt lässt sich also eine erhöhte Prävalenz von 28 % bis 40 % für Wachstumsstörungen bei 22q11.2Del-Betroffenen feststellen.

Tarquinio et al. (2021) errechneten in ihrer Studie ebenfalls eine Prävalenz zwischen 25 % und 50 % für eine Wachstumsrate, die unter dem 2. Perzentil der Bevölkerung liegt. Zur umfangreichen Diagnose wurden hier die verfügbaren Krankenakten von 188 Patient*innen mit 22q11.2Del überprüft und die Körpergröße und das Körpergewicht erhoben (266).

Neben Wachstumsstörungen untersuchten Midbari et al. (2016) ihre 128 Patient*innen (Altersspanne: 1 – 55 Jahre, Durchschnittsalter: 12,9 Jahre) auch auf Übergewicht. Durch eine klinische Evaluation konnte eine Prävalenz von 8,6 % (11/128) für Übergewicht bei 22q11.2Del festgestellt werden (261). Auch Voll et al. (2017) fanden in ihrer Studie Prävalenzen für verschiedenen Stufen von Übergewicht bzw. Adipositas bei N=207 Patient*innen (Altersspanne: 18 – 64,7 Jahre, Durchschnittsalter: 26,7 Jahre). Über den BMI erhoben sie bei 207 Patient*innen Prävalenzen für folgende Kategorien: Adipositas (BMI $\geq$ 30): 43,5 % (90/207), Adipositas Grad I ($35 > \text{BMI} \geq 30$): 21,3 % (44/207), Adipositas Grad II ($40 > \text{BMI} \geq 35$): 15,9 % (33/207) und Adipositas Grad III (BMI $\geq$ 40): 6,3 % (13/207) (265).

Zusammenfassend wurde eine Prävalenzspanne von 18 % bis 40 % für Wachstumsstörungen, 25 % bis 50 % für eine Wachstumsrate unter dem 2. Perzentil der normalen Bevölkerung beobachtet. Als Kleinwuchs wird definiert, wenn ein Kind unter der 3. Perzentile liegt, während als Hochwuchs definiert wird, wenn Kinder über der 97. Perzentile liegen. Ca. 3 % aller Kinder in der Allgemeinbevölkerung sind demnach auffällig groß oder klein (267). Erhöhte Werte lassen sich hierbei bei Patient*innen mit 22q11.2Del beobachten, womit gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhte Prävalenzen vorzuliegen scheinen. Eine Spanne von 6,3 % bis 43,5 % wurde für Übergewicht bzw. Fettleibigkeit bei 22q11.2Del-Patient*innen beobachtet.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das RoB bei den Studien hinsichtlich der Endpunkte „Wachstumsstörung“, „Wachstumsrate unter dem 2. Perzentil der normalen Bevölkerung“ sowie „Übergewicht/Fettleibigkeit“ ist gering. Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse und teilweise fehlender Präzision resultierte eine sehr niedrige Studienqualität (0) nach GRADE für die beschriebenen Endpunkte. Aufgrund der hohen klinischen Relevanz einer Abklärung wurde ein Empfehlungsgrad A vergeben. Die Messwerte sind sehr einfach zu erheben und außerdem Teil der allgemeinen Früherkennungsuntersuchungen. Eine einfache und ressourcenschonende Umsetzbarkeit ist demnach gegeben.

7.3	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A $\uparrow\uparrow$	Bei Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sol im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen frühzeitig ein spezielles Augenmerk auf die Sprachentwicklung gelegt werden und bei Hinweisen auf eine Sprech- und Sprachentwicklungsstörungen eine leitliniengerechte Abklärung erfolgen.	
<u>Qualität der Evidenz:</u>	(260, 268)	

Prävalenz Sprachentwicklungsverzögerung: sehr niedrig ⊕	<u>Evidenztabelle zu:</u> Wachstum und Entwicklung Abklärung Sprachentwicklungsverzögerung (260, 268, 144) Vermerk: LL Diagnostik von Sprachentwicklungsstörungen gerade in Bearbeitung
	Konsensstärke: 13/13, 100 %

Hintergrundtext:

Cancrini et al. (2014) stellen in ihrer Studie eine Prävalenz von 53 % (81/153) für Sprachentwicklungsverzögerungen bei 22q11.2Del fest (260). Die Studie schloss N=228 Patient*innen ein (Altersspanne: 0 – 36,8 Jahre), wobei bei N=153 Personen Daten hinsichtlich der Sprache verfügbar waren (260). In ihrer Studie fanden Gerdes et al. (2001) eine noch höhere Prävalenz von 80 % (40/50) für Sprachentwicklungsverzögerung bei unter 6-jährigen 22q11.2Del-Betroffenen (N=50). Zur Diagnostik wurde der „Bayley Scales of Infant Development – 2nd Edition (BSID)“ sowie der „Preschool Language Scales-3“ verwendet (268). Die Querschnittstudie von Ryan et al. mit N=338 Patient*innen mit 22q11.2Del zeigt eine Prävalenz von 10,9 % (37/338) für Sprachentwicklungsstörungen auf (144).

Zusammenfassend lässt sich eine deutlich erhöhte Prävalenz für Sprachentwicklungsstörungen bei 22q11.2Del in der Spanne von 10,9 % bis 80 % feststellen. Werden die Kriterien der ICD-10 herangezogen, wird die Häufigkeit für umschriebene Sprachentwicklungsstörungen mit 5 %–8 % angegeben, wobei insgesamt 10 %–12 % der Kinder die Diagnose erfüllen. Die gefundenen Studien legen somit nahe, dass die Prävalenz für Sprachentwicklungsstörungen bei 22q11.2Del-Betroffenen höher ist als die der allgemeinen Bevölkerung (269).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das Risk of Bias der Primärstudien hinsichtlich des Endpunktes „Sprachentwicklungsverzögerung“ ist gering. Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse, resultierte die GRADE-Bewertung in einer sehr niedrigen Studienqualität (0). Die Sprachentwicklung weist eine sehr hohe Relevanz für das Leben der betroffenen Person auf und frühzeitige Therapien sind bei Sprech- und Sprachentwicklungsstörungen von Bedeutung. Da eine Abklärung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung durchgeführt wird, ist dies mit einem geringen Aufwand und dem Einsatz geringer zeitlicher Ressourcen für die Familien verbunden und eine Umsetzbarkeit leicht möglich. Der Nutzen überwiegt die möglichen Schäden. Aus diesen Gründen wurde die Empfehlung mit dem Evidenzgrad A bewertet.

7.4	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen eine Abklärung auf motorische Entwicklungsstörungen erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz (neuropsycho)motorische Entwicklungsverzögerung: sehr niedrig (0)	(270, 260, 144, 271) <u>Evidenztabelle zu:</u> Wachstum und Entwicklung Abklärung (neuropsycho-)motorische Entwicklungsverzögerung (270, 260, 144)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrundtext:

Silva und Gil-da-Silva-Lopes fanden in ihrer retrospektiven Studie eine Prävalenz von 87,7 % (85/97) für verzögerte Neuropsychomotorentwicklung, die durch eine klinische Evaluation diagnostiziert wurden. Von N=111 Patient*innen (Altersdurchschnitt: 9,7 Jahre), waren Daten zu neuropsychomotorischer Entwicklung bei N=97 vorhanden (270). In einer anderen retrospektiven Studie von Cancrini et al. (2014) ergab sich eine Prävalenz von 48 % (96/202) für psychomotorische Entwicklungsverzögerungen. Bei N=202 Patient*innen waren hierbei Daten zur Diagnostik hinsichtlich Psychomotorik vorhanden (260).

Zusammenfassend konnte also für (Neuropsycho)motorische Entwicklungsverzögerungen eine Prävalenzspanne von 48 % bis 87,7 % errechnet werden. Aktuelle Schätzungen zur Prävalenz von Umschriebenen Entwicklungsstörungen motorischer Funktionen (UEMF) in der Allgemeinbevölkerung reichen laut Leitlinie von 2 % bis 20 % (272). 22q11.2Del-Betroffene weisen laut einiger Studien eine deutlich höhere Prävalenz für UEMF auf.

Die Leitlinie „Umschriebene Entwicklungsstörungen motorischer Funktionen (022-017)“ (272) bietet eine hilfreiche Orientierung für die Abklärung.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das Risk of Bias der Primärstudien hinsichtlich des Endpunktes „(Neuropsycho)motorische Entwicklungsverzögerung“ ist gering bis moderat. Aufgrund dessen sowie inkonsistenter Ergebnisse und fehlender Präzision, resultierte die GRADE-Bewertung in einer sehr niedrigen Studienqualität (0). Die Motorik zeigt eine sehr hohe Relevanz für das Leben der betroffenen Person auf und beeinflusst die Teilhabe am alltäglichen Leben. Aus diesen Gründen sind frühzeitige Interventionen von Bedeutung. Eine Abklärung auf motorische Entwicklung wird bereits als Standard in der Kinderarztpraxis im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt, sodass geringe zeitliche Ressourcen von Seiten der Eltern erforderlich sind (273). Aus diesen Gründen wurde für die Empfehlung ein Evidenzgrad A vergeben.

7.5	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen eine interdisziplinäre Abklärung auf Entwicklungsstörungen im Bereich von Kognition, Intelligenz und schulischen Fertigkeiten erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz unterdurchschnittlicher IQ: sehr niedrig ⊕ Prävalenz Leichtgradige Intelligenzminderung: sehr niedrig ⊕ Prävalenz Mittelgradige Intelligenzminderung: sehr niedrig ⊕ Prävalenz Entwicklungsverzögerung inklusive Lernschwierigkeiten: sehr niedrig (0)	(270, 260, 144, 271, 114) <u>Evidenztabelle zu:</u> Wachstum und Entwicklung Abklärung Unterdurchschnittlicher IQ (271) Leichtgradige Intelligenzminderung (271) Mittelgradige Intelligenzminderung (271) Entwicklungsverzögerung inklusive Lernschwierigkeiten (169, 114, 268, 144)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrundtext:

In einer Beobachtungsstudie untersuchten Smedt et al. (2007), wie sich der IQ in einer Gruppe von N=103 7-jährigen 22q11.2Del-Patient*innen verteilt. Die fand dabei mithilfe des Wechsler Intelligence Scales (WPSSI-R and WISC-III) – basierend auf DSM-IV-Kriterien – statt. Smedt et al. berichteten Prävalenzen für vier verschiedene IQ-Bereiche: 14,6 % (15/103) der Patient*innen zeigten eine normale Intelligenzentwicklung (FSIQ > 85). 45,6 % (47/103) wiesen einen unterdurchschnittlichen IQ (FSIQ 85-70, den normalerweise weniger als 16 % der allgemeinen Bevölkerung haben) auf. Eine leichtgradige Intelligenzminderung (FSIQ 70-55, den normalerweise weniger als 2,5 % der allgemeinen Bevölkerung haben) hatten 35,9 % (37/103) der Teilnehmenden und eine mittelgradige Intelligenzminderung (FSIQ < 55) konnte bei 3,9 % (4/103) diagnostiziert werden (271). Die Querschnittstudie von Ryan et al. mit 338 Patient*innen mit 22q11.2Del zeigte eine Prävalenz von 32 % (7/338) für eine normale Intelligenzentwicklung (144). Es ergibt sich also eine deutliche Verschiebung der normalverteilten Intelligenz bei 22q11.2 Del-Patient*innen in den unterdurchschnittlichen Bereich. Daher ist eine interdisziplinäre Abklärung, z.B. in der kinder- und jugendpsychiatrischen Praxis oder im sozialpädiatrischen Zentrum von Bedeutung. In der internationalen Leitlinie zum Management von Kindern mit 22q11.2Del wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass bei Kindern im Schulalltag eine erneute Bewertung des IQs sowie der adaptiven Anpassungsfähigkeit besonders in Übergangsphasen (z. B. von der Grundschule in die Sekundarstufe bzw. beim Übergang zur weiterführenden Schule) hilfreich ist (4).

In der aktuellen Leitlinie über Intelligenzminderung wird beschrieben, dass die Prävalenz der Intelligenzminderung (IM) in der Allgemeinbevölkerung in Abhängigkeit vom Schweregrad der IM zwischen 0,6 % und 1,8 % schwankt. Laut einigen Schätzungen kann eine Prävalenz

von 3 % beobachtet werden (274). Die Prävalenzen bei 22q11.2Del-Patient*innen liegen hier deutlich höher.

Einige weitere Studien untersuchten (kognitive) Entwicklungsverzögerungen. Kim et al. (2016) fanden in ihrer Studie mit 145 Patient*innen mit 22q11.2Del (Altersdurchschnitt: 6,6 Jahre) eine Prävalenz von 40,0 % (58/145) für Entwicklungsverzögerungen/-störungen, bei denen neben ausführlichen neurologischen Untersuchungen auch weitere Diagnostik wie ein Elektroenzephalogramm (EEG) und bildgebende Untersuchungen des Gehirns (Ultraschall, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) verwendet wurden (169). Poirsier et al. (2016) errechneten in ihrer retrospektiven Studie eine Prävalenz von 40,7 % (280/688) für Entwicklungs- oder Intelligenzstörung (N=688, Altersdurchschnitt bei Diagnose: 9,8 Jahre) (114). Eine noch höhere Prävalenz von 52 % (52/112) (Vorschüler > 4 Jahre) sowie 58 % (32/55) (Kleinkinder < 3,5 Jahre) fanden Gerdes et al. (2001) in einer Gruppe von N=112 22q11.2 Del-Patient*innen (Alter <6 Jahre). In ihrer Studie für signifikante Kognitive Entwicklungsverzögerungen/-störungen diagnostizierten sie diese mithilfe der Bayley Scales of Infant Development – 2nd Edition (BSID) bei unter 3,5-jährigen Kindern sowie dem WPSSI-R. Von den 112 Patient*innen waren n=55 Kinder Kleinkinder (Kleinkinder <3,5 Jahre). Eine milde kognitive Entwicklungsverzögerung/-störung fand sich hier nur bei 24 % (27/112) der über 4 Jährigen Vorschüler sowie bei 20 % (11/55) der Kleinkinder (268). In einer etwas älteren europäischen kollaborativen Studie von Ryan et al. (1997) mit N=338 Patient*innen beobachtete man sogar eine Prävalenz von 68 % (231/338) für Entwicklungsverzögerungen/-störungen insgesamt bzw. eine Prävalenz von 20 % (69/338) für schwere Entwicklungsverzögerungen/-störungen bei 22q11.2 Del-Patient*innen unterschiedlichen Alters (Altersspanne 0 – 51 Jahre). 30 % (102/338) der Patient*innen zeigten hier eine milde Entwicklungsverzögerung/-störung. 18 % (60/338) wiesen eine moderate oder schwere Lernschwierigkeit auf (144). Zusammenfassend lässt sich hier also eine Prävalenzspanne für Entwicklungsverzögerungen/-störungen inklusive Lernschwierigkeiten von 18 % bis 68 % bei 22q11.2 Del-Patient*innen beobachten. Laut Analysen von Krankenkassendaten sind Entwicklungsstörungen bei 17 % der Kinder und Jugendlichen in der Allgemeinbevölkerung zu beobachten (275). Die Prävalenz bei 22q11.2Del-Patient*innen liegt somit deutlich höher.

Eine Abklärung auf Entwicklungsstörungen ist im Rahmen jeder Vorsorgeuntersuchung relevant, insbesondere U8/U9/J1. Bei Auffälligkeiten soll die Diagnostik interdisziplinär z.B. in sozialpsychiatrischen Praxen/Ambulanzen, sozialpädiatrischen Zentren oder spezialisierten Kinderarztpraxen erfolgen.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das Risk of Bias der Primärstudien hinsichtlich der Endpunkte „Unterdurchschnittlicher IQ“, „Milde Intelligenzminderung“, „Geistige Behinderung“ sowie „Normale Intelligenzentwicklung“ ist gering. Aufgrund fehlender Präzision sowie Indirektheit, resultierte die GRADE-Bewertung in einer sehr niedrigen Studienqualität (0). Der Endpunkt „Entwicklungsverzögerung“ weist ein geringes bis moderates RoB auf. Da inkonsistente Ergebnisse gefunden und Indirektheit beobachtet wurde, resultierte die GRADE-Bewertung in einer sehr niedrigen Studienqualität (0). Da die Abklärung auf Entwicklungsstörungen im Bereich Kognition, Intelligenz und schulischen Fertigkeiten jedoch eine sehr hohe Relevanz für das Leben der betroffenen Person aufweist, die Teilhabe am alltäglichen Leben beeinflusst und frühzeitige Interventionen für die

weitere Entwicklung von Bedeutung sind, wurde für die Empfehlung ein Evidenzgrad A vergeben.

Weitere in der Literatur genannten Symptome bei Patient*innen mit Deletionssyndrom 22q11.2:

Emotionsregulationsprobleme (276), Diabetes Typ 2 (265), Fütterstörung (261), normale motorische Entwicklung mit Sprachentwicklungsverzögerung, Verhaltensprobleme (144).

7.6	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 soll bei Verdacht auf epileptische Anfälle eine neuropädiatrisch/epileptologische Abklärung erfolgen.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz Epilepsie: sehr niedrig (0)	(177, 3, 180) <u>Evidenztabellen zu:</u> Wachstum und Entwicklung Abklärung Epilepsie (177, 3, 180)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrundtext:

Olsen et al. (2018) fanden in ihrer Studie mit N=104 Patient*innen mit 22q11.2Dup (Altersdurchschnitt: 19,1 Jahre), eine Prävalenz von 2,9 % (3/104) für Epilepsie bei 22q11.2Dup-Patient*innen. Diagnostiziert wurde die Epilepsie nach ICD-10: G40 (3). Eine noch höhere Prävalenz von 11,5 % (3/26) fanden Verbesselt et al. (2022) in ihrer retrospektiven Studie mit N=28 Personen (Altersspanne: 4,1 – 56,7 Jahre, Altersdurchschnitt: 17,11 Jahre). Zur Diagnose wurden hierfür digitale medizinische Aufzeichnungen analysiert (177). Ähnlich hoch war die Prävalenz für Epilepsie bei der Beobachtungsstudie von Van Campenhout et al. (2012) in einer Gruppe von N=11 Personen (Altersspanne 3 – 13 Jahre). Erhoben durch anamnestische Angaben der Eltern errechnete sich hier eine Prävalenz von 9,1 % (1/11) (180). Zusammenfassend ließ sich hier also eine Prävalenzspanne von 2,9 % bis 11,5 % für Epilepsie bei 22q11.2Dup-Patient*innen feststellen. Wie oben schon beschrieben, gehören die Epilepsien mit einer Prävalenz von 0,5 %–1 % zu den häufigsten chronischen Erkrankungen bei Kindern (262). Einige Studien weisen darauf hin, dass die Prävalenz von Epilepsie für Betroffene des 22q11.2 Duplikationssyndroms deutlich höher liegt.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das RoB der Primärstudien zu Epilepsie ist moderat bis hoch. Aufgrund dessen, sowie beobachtbarer Indirektheit und fehlender Präzision, ergab die GRADE-Bewertung eine sehr niedrigen Studienqualität (0). Da die Abklärung eine sehr hohe Relevanz für das Leben der betroffenen Person aufweist und durch die Abklärung ein vermeidbarer Schaden abgewendet werden kann, wurde die Empfehlung mit dem Evidenzgrad A bewertet. Da sich die Empfehlung auf Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf Anfälle beschränkt, gehen wir davon aus, dass die Abklärung von Betroffenen und deren Familien gewollt und von allen Akt-

euren akzeptiert sein wird. Bei Beschränkung der Abklärung auf Betroffene mit anamnestischen Hinweisen wird die Diagnostik in Deutschland zeitnah und ressourcenschonend umsetzbar sein.

7.7	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen hinsichtlich Auffälligkeiten in Längen- und Gewichtsentwicklung überwacht werden. Auffälligkeiten erfordern eine weitere Abklärung.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz Wachstumsstörung: sehr niedrig (0) Prävalenz Wachstumsverzögerung inklusive Kleinwuchs: sehr niedrig (0) Prävalenz Übergewicht: sehr niedrig (0)	(180, 177) <u>Evidenztabelle zu:</u> Wachstum und Entwicklung Abklärung Wachstumsstörung (177, 180) Wachstumsverzögerung inklusive Kleinwuchs (177, 180, 176) Übergewicht (176)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrundtext:

Verbesselt et al. (2022) und Van Campenhout et al. (2012) untersuchten Patient*innen mit dem 22q11.2 Duplikationssyndrom außerdem auf Größe und Wachstum (177, 180). In der retrospektiven Studie von Verbesselt et al. (2022) waren von N=28 eingeschlossenen Personen (Altersspanne 4,1 – 56,7 Jahre, Altersdurchschnitt: 17,11 Jahre), Daten von N=21 Patient*innen mit 22q11.2Dup vorhanden, während in der Beobachtungsstudie von Van Campenhout (2012) Informationen von N=11 Personen (Altersspanne 3 – 13 Jahre) verfügbar waren. Wachstumsstörungen wurden bei 33,3 % (7/21) sowie 36,4 % (4/11) diagnostiziert, Wachstumsverzögerungen traten mit einer etwas geringeren Prävalenz von 5 % (1/22)–20,8 % (5/24) auf (180, 177, 176). Zur Diagnosestellung der Probleme im Bereich Größe und Wachstum wurden digitale medizinische Aufzeichnungen (177, 176) sowie Elternbefragung und verfügbare Informationen über frühere Tests (180) ausgewertet. Die Studie von Drmic et al. (2022) untersuchte ebenfalls das Gewicht bei N=22 Personen mit 22q11.2Dup und fand eine Prävalenz von 9 % (2/22) für Übergewicht (BMI > 98te Perzentile) (176).

Wie bereits bei 22q11.2Del beschrieben, wird Kleinwuchs definiert, wenn ein Kind unter der 3. Perzentile liegt, während als Hochwuchs gilt, wenn Kinder über der 97. Perzentile liegen. Ca. 3 % aller Kinder sind demnach auffällig groß oder klein (267). Zusammenfassend konnte in den Studien eine Prävalenzspanne von 33,3 % bis 36,47 % für Wachstumsstörung und eine Spanne von 18,2 % bis 20,8 % für Wachstumsverzögerung bei Patient*innen mit 22q11.2Dup festgestellt werden, was über der erwarteten Prävalenz in der Bevölkerung liegt. Es konnte kein Hinweis auf eine erhöhte Rate an Komorbiditäten, die das Wachstum beeinträchtigen (Wachstumshormonmangel, Zöliakie) gefunden werden. Allerdings besteht noch Forschungsbedarf in diesem Gebiet. Im Vergleich zur Evidenz beim Deletionssyndrom sind

keine Syndrom-spezifischen Perzentilen zur Bestimmung der Wachstumsstörung/-verzögerung vorhanden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das RoB bei den Studien hinsichtlich der Endpunkte „Wachstumsstörung“ sowie „Wachstumsverzögerung“ ist moderat bis hoch. Aufgrund dessen, fehlender Präzision und beobachtbarer Indirektheit resultierte eine sehr niedrige Studienqualität (0) nach GRADE für die beschriebenen Endpunkte. Aufgrund der hohen klinischen Relevanz einer Abklärung, die eine mögliche Erkennung von wachstumsbeeinflussenden Komorbiditäten unterstützt und u. a. eine Beratung zu Ernährung ermöglicht, wurde ein Empfehlungsgrad A vergeben. Die Messwerte sind sehr einfach zu erheben und außerdem Teil der allgemeinen Früherkennungsuntersuchungen. Eine einfache und ressourcenschonende Umsetzbarkeit bei der der Nutzen mögliche Schäden überwiegt ist demnach gegeben.

7.8	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 soll im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen frühzeitig ein spezielles Augenmerk auf die Sprachentwicklung gelegt werden und bei Hinweisen auf eine Sprech- und Sprachentwicklungsstörungen eine leitliniengerechte Abklärung erfolgen.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz Sprach- und/oder Sprechverzögerung/ Sprech- und Sprachprobleme/Sprachentwicklungsstörung: sehr niedrig (0)	(277, 177, 180) <u>Evidenztabelle zu:</u> Wachstum und Entwicklung Abklärung Sprach- und/oder Sprechverzögerung/Sprech- und Sprachprobleme/Sprachentwicklungsstörung (277, 177, 180)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrundtext:

Sprach- und Sprechverzögerung, Sprech- und Sprachprobleme sowie Sprachentwicklungsstörung wurden in insgesamt drei Studien untersucht. Die Diagnostik erfolgte anhand von Elternreports (277), der Analyse der digitalen medizinischen Aufzeichnungen inklusive validierter Fragebögen wie z. B. Interviews (177), Elternbefragungen und Überprüfungen der verfügbaren Informationen über frühere Tests inklusive validierter Fragebögen (180). Kortanek et al. (2022) fand eine Prävalenz von 26,7 % (8/30) für Sprach- und/ oder Sprechverzögerung in einer Gruppe von 63 Patient*innen mit Duplikationssyndrom 22q11.2 (Altersspanne 5 Monate – 5 Jahre, Altersdurchschnitt: 2,9 Jahre) (277). Eine etwas höhere Prävalenz von 38,1 % (8/21) wurde für Sprach- und/oder Sprechverzögerung bei Personen älter als 2 Jahren beobachtet (277). Verbesselt et al. (2020) untergliederte in Sprach- und Sprechverzögerung (68 % (17/25)), Sprech- und Sprachprobleme (50 % (4/8)) sowie Sprachentwicklungsstörung (12,5 % (1/8)) (Altersspanne 4,1–56,7 Jahre, Altersdurchschnitt 17,11 Jahre) (177). Van Campenhout

et al. fand eine Prävalenz von 72,7 % (8/11) bei Sprachverzögerungen in einer Gruppe von 11 Patient*innen (Altersspanne: 3 bis 13 Jahre) (180).

Insgesamt sind Sprach- und Sprechverzögerungen, Sprech- und Sprachprobleme sowie Sprachentwicklungsstörungen in einer Spanne von 12,5 %–72,7 % bei Menschen mit Duplikations-syndrom zu beobachten. Die Prävalenz von Sprachentwicklungsstörungen (SES) treten bei 9,9 % der Allgemeinbevölkerung auf (234). Somit deutet die aktuelle Studienlage auf erhöhte Prävalenzen bei 22q11.2Dup hin.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das Risk of Bias der Primärstudien hinsichtlich des Endpunktes „Sprach- und Sprechverzögerung/ Sprech- und Sprachprobleme/Sprachentwicklungsstörung“ ist moderat bis hoch. Aufgrund dessen, inkonsistenter Ergebnisse, Indirektheit und fehlender Präzision resultierte die GRADE-Bewertung in einer sehr niedrigen Studienqualität (0). Die Sprachentwicklung weist eine sehr hohe Relevanz für das Leben der betroffenen Person auf und frühzeitige Therapien sind bei Sprech- und Sprachentwicklungsstörungen von Bedeutung. Da eine Abklärung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung durchgeführt wird, ist dies mit einem geringen Aufwand und dem Einsatz geringer zeitlicher Ressourcen für die Familien verbunden und eine Umsetzbarkeit leicht möglich. Aus diesen Gründen wurde die Empfehlung mit dem Evidenzgrad A bewertet.

7.9	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen eine Abklärung auf motorische Entwicklungsstörungen erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz Motorische Verzögerung: sehr niedrig (0) Prävalenz Motorische Probleme/Beeinträchtigung/Entwicklungsbedingte Koordinationsstörung: sehr niedrig (0) Prävalenz Muskuläre Hypotonie: sehr niedrig (0)	(176, 277, 180, 177) <u>Evidenztabelle zu:</u> Wachstum und Entwicklung Abklärung Motorische Verzögerung (177, 180) Motorische Probleme/Beeinträchtigung/Entwicklungsbedingte Koordinationsstörung (177, 180) Muskuläre Hypotonie (177, 176)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrundtext:

Hinsichtlich Motorik lassen sich motorische Verzögerungen bei Patient*innen mit Duplikations-syndrom 22q11.2 in einer Spanne von 57,7 % (15/26) (177) bis 81,8 % (9/11) (180) feststellen. Motorische Probleme traten in der retrospektiven Studie von Verbesselt et al. mit 28 Patient*innen mit 22q11.2Dup (Altersspanne 4,1–56,7 Jahre, Altersdurchschnitt: 17,11 Jahre) in 52 % (13/25) auf (177). Eine entwicklungsbedingte Koordinationsstörung bei Menschen mit

22q11.2Dup war in 12 % (3/25) zu beobachten. Auffälligkeiten im Bereich Motorik wurden aufgrund von digitalen medizinischen Aufzeichnungen validierter (177). Motorische Beeinträchtigungen wurden in der Beobachtungsstudie von Van Campenhout et al. (2012), welche 11 Personen mit 22q11.2 Dup einschloss (Altersspanne 3–13 Jahre), häufiger festgestellt und traten in 88,9 % (8/9) auf (180). Grobmotorische Beeinträchtigungen waren in 55,6 % (5/9) und feinmotorische Beeinträchtigungen in 77,8 % (7/9) zu beobachten. Bei 9 Patient*innen wurden Informationen hinsichtlich Motorik berichtet (180). Zur Diagnostik wurden Elternbefragungen durchgeführt und verfügbaren Informationen über frühere Tests überprüft (180).

Muskuläre Hypotonie wurde in einer retrospektiven Studie mit 28 Personen (Altersspanne 4,1–56,7 Jahre, Altersdurchschnitt: 17,11 Jahre) mit 22q11.2Dup bei 26,9 % (7/26) der Fälle beobachtet (177). Drmic et al. fand eine Prävalenz von 14 % (3/22) bei Patient*innen mit 22q11.2Dup (176).

Insgesamt können motorische Probleme/Beeinträchtigungen sowie entwicklungsbedingte Koordinationsstörungen in 12 % bis 88,9 % bei Menschen mit 22q11.2Dup auftreten. Wie bereits bei 22q11.2Del beschrieben, reichen aktuelle Schätzungen zur Prävalenz von Umschriebenen Entwicklungsstörungen motorischer Funktionen (UEMF) laut Leitlinie von 2 %–20 %, wobei 5 % bis 6 % die am häufigsten zitierte Prozentangabe in der Literatur ist (272). Bei ca. 5 % der Kinder kann eine umschriebene Entwicklungsstörung der Motorik vorliegen (278). Die gefundenen Studien deuten darauf hin, dass die Prävalenz von Entwicklungsstörungen im Bereich Motorik bei Personen mit 22q11.2Dup deutlich über der in der Allgemeinbevölkerung liegt.

Die Leitlinie „Umschriebene Entwicklungsstörungen motorischer Funktionen (022-017)“ (272) bietet eine hilfreiche Orientierung für die Abklärung.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das Risk of Bias der Primärstudien hinsichtlich der Endpunkte „Motorische Verzögerung“, „Motorische Probleme/ Beeinträchtigungen/Entwicklungsbedingte Koordinationsstörung“ sowie „Muskuläre Hypotonie“ ist moderat bis hoch. Das hohe RoB, Inkonsistenz, Indirektheit und fehlende Präzision führte zu einer sehr niedrigen Studienqualität (0) aller Endpunkte. Die Motorik zeigt eine sehr hohe Relevanz für das Leben der betroffenen Person auf und beeinflusst die Teilhabe am alltäglichen Leben. Aus diesen Gründen sind frühzeitige Interventionen von Bedeutung. Eine Abklärung auf motorische Entwicklung wird bereits als Standard in der Kinderarztpraxis im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen durchgeführt, sodass geringe zeitliche Ressourcen von Seiten der Eltern erforderlich sind (273). Aus diesen Gründen wurde für die Empfehlung ein Evidenzgrad A vergeben.

7.10	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen eine interdisziplinäre Abklärung auf Entwicklungsstörungen im Bereich Kognition, Intelligenz und schulischen Fertigkeiten erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Prävalenz Entwicklungsverzögerung: sehr niedrig (0)	(176, 277, 3, 180, 177) <u>Evidenztabelle zu:</u> Wachstum und Entwicklung Abklärung	

Prävalenz Unterdurchschnittliche Intelligenz: sehr niedrig (0) Prävalenz Intelligenzminderung: sehr niedrig (0) Prävalenz Spezifische Lernstörung/Lernschwäche/Lernschwierigkeiten: sehr niedrig (0) Prävalenz Geistige Behinderung: sehr niedrig (0)	Entwicklungsverzögerung (176, 277, 177, 180) Unterdurchschnittliche Intelligenz (176, 177, 180) Intelligenzminderung (176, 177, 180, 3) Spezifische Lernstörung/Lernschwäche/Lernschwierigkeiten (176, 177, 180) Geistige Behinderung (176, 3)
	Konsensstärke: 13/13, 100 %

Hintergrundtext:

Die Prävalenz von Entwicklungsverzögerungen ohne dass diese weiter spezifiziert wurden wurde in vier Primärstudien berichtet. Zur Diagnostik dienten Elternreports (277, 180), strukturierte Interviews, physische Untersuchungen, psychologische Assessments (176) sowie medizinische Dokumente und Aufzeichnungen bzw. frühere Tests (176, 180, 177).

Die Studie von Drmic et al. fand eine Prävalenz von 5 % (1/22) für eine globale Entwicklungsverzögerung/-störung in einer Gruppe von 22 Personen mit 22q11.2Dup (Altersspanne 2 – 14 Jahre) (176). Zur Diagnostik diente ein strukturiertes Interview, die Durchsicht medizinischer Dokumente, eine physische Untersuchung sowie ein psychologisches Assessment (176). Eine höhere Prävalenz von 30 % (9/33) wurde in der Studie von Kortanek et al. (277) mit 63 Patient*innen (Altersspanne 5 Monate – 5 Jahre, Altersdurchschnitt: 2,9 Jahre) beobachtet. Daten hinsichtlich Diagnostik von Entwicklungsverzögerungen/-störungen waren bei N=33 Personen vorhanden (277). In einer Gruppe von Patient*innen, die älter als 2 Jahre waren, wurden Entwicklungsverzögerungen/-störungen in 38,1 % (8/21) von N=21 Personen festgestellt. Zur Diagnostik diente ein Elternreport inklusive des Ages and stages questionnaires, III (ASQ-3) sowie der infant/toddler checklist (ITC) (277).

Zwei weitere Studien fanden eine deutlich höhere Prävalenz. Die retrospektive Studie von Verbesselt et al. (2022) mit N=28 Patient*innen (Altersspanne 4,1 – 56,7 Jahre, Altersdurchschnitt: 17,11 Jahre) fand eine Prävalenz von 73,1 % (19/26). Die Diagnostik wurde anhand von medizinischen Aufzeichnungen, sowie Screening-Instrumenten gestellt (177). Die retrospektive Studie von van Campenhout et al. (2012) mit N=11 Patient*innen mit 22q11.2Dup (Altersspanne 3 – 13 Jahre) fand eine Prävalenz von 100 % (11/11) für Entwicklungsverzögerungen/-störungen. Die Diagnostik wurde anhand von Elternbefragungen sowie der Überprüfung der verfügbaren Informationen über frühere Tests (180).

Insgesamt können Entwicklungsverzögerungen/-störungen in 5 % bis 100 % bei Menschen mit Duplikationssyndrom 22q11.2 auftreten. Laut Analysen von Krankenkassendaten sind Entwicklungsstörungen bei 17 % der Kinder und Jugendlichen in der Allgemeinbevölkerung zu beobachten (275).

Hinsichtlich des Intelligenzquotienten berichteten zwei Studien Prävalenzen bzgl. eines durchschnittlichen IQs > 85. Drmic et al. fand eine Prävalenz von 80 % bei 22 Patient*innen (176)

und Verbesselt et al. eine Prävalenz von 32 % bei 28 Menschen mit 22q11.2Dup (177). 16 % zeigten einen IQ von 86 – 100 auf und weitere 16 % einen IQ von 101 – 115 (177).

Prävalenzen bzgl. eines unterdurchschnittlichen IQs < 85 wurden in drei Studien berichtet. Ein IQ zwischen 84–71 war in 20 % (4/29) (176), in 37 % (7/19) (177) und ein IQ zwischen 79 – 70 in 18,2 % (2/11) (180) zu beobachten.

Eine Intelligenzminderung wurde in der Studie von Verbesselt et al. festgestellt mit einem Prävalenzwert von 31 % (6/19) bzgl. eines IQs < 70. 21 % (4/19) der Patient*innen mit 22q11.2Dup zeigten einen IQ von 70–55 und 10 % (2/19) zeigten einen IQ < 55 auf (177). Van Campenhout et al. berichtete grob vergleichbare Ergebnisse (180). Ein IQ < 70 wurde hier in 45,5 % (5/11) diagnostiziert (36,4 % (4/11) mit IQ 70–50, 9,1 % (1/11) mit IQ 50 – 25), während in der Studie von Drmic et al. ein IQ < 70 in 0 % (0/20) diagnostiziert wurde (176).

Laut der gefundenen Studien kann bei Menschen mit Duplikationssyndrom eine durchschnittliche Intelligenz (IQ > 85) mit einer Prävalenzspanne von 32 % bis 80 % und eine unterdurchschnittliche Intelligenz (IQ zwischen 84 – 70) in einer Spanne von 18,2 % bis 37 % auftreten. Eine verminderte Intelligenz mit einem IQ < 70 ist in 0%–45,5 % zu erwarten.

Drmic et al. fand eine Prävalenz von 18 % (4/22) für Lernschwäche in einer Gruppe von N=22 Patient*innen (Altersspanne 2 bis 14 Jahre) (176). Verbesselt et al. unterschied zwischen Lernschwierigkeiten (60 % (15/25)) und spezifische Lernstörung (16 % (4/25)) bei Personen mit 22q11.2Dup (Altersspanne 4,1 – 56,7 Jahre, Altersdurchschnitt: 17,11 Jahre) (177). Eine etwas höhere Prävalenz von Lernschwierigkeiten (80 % (8/10)) wurde in der Beobachtungsstudie von Van Campenhout et al. (Altersspanne 3 -13 Jahre) festgestellt. Insgesamt sind spezifische Lernstörungen, Lernschwäche bzw. Lernschwierigkeiten bei Menschen mit 22q11.2Dup in einer Prävalenz von 16 %–80 % gegeben (180). Umschriebene Entwicklungsstörungen der schulischen Fertigkeiten können bei 3 % bis 8 % aller gesunden Kinder beobachtet werden (279). Es zeigt sich, dass die Prävalenz bei 22q11.2Dup deutlich höher liegt. Zwei Studien berichteten außerdem Prävalenzwerte bzgl. Intelligenzminderung. Hierfür wurde eine Prävalenz von 5 % (1/22) in einer Gruppe von 22 Personen (176) sowie von 9,6 % (10/104) in einer Gruppe von 104 Personen (3) bei Menschen mit 22q11.2Dup gefunden. Die Registerstudie von Olsen et al. untersuchte ebenfalls zu moderate bis schwere geistige Behinderung in einer Gruppe von 104 Personen mit 22q11.2Dup. Hierzu wurde eine deutlich geringere Prävalenz von <0,03± % gefunden (3).

Wie zuvor schon beschrieben schwankt die Prävalenz der Intelligenzminderung in der Allgemeinbevölkerung zwischen 0,6 % und 1,8 %, wobei einige Schätzungen von 3 % ausgehen (30). Menschen mit 22q11.2Dup weisen laut einiger Studien eine deutlich erhöhte Prävalenz für Intelligenzminderungen auf.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das Risk of Bias der Primärstudien hinsichtlich der Endpunkte „Entwicklungsverzögerung/-störung“, „Unterdurchschnittliche Intelligenz“, „Intelligenzminderung“, „Spezifische Lernstörung/Lernschwäche/Lernschwierigkeiten“ sowie „Geistige Behinderung“ ist moderat bis hoch. Aufgrund dessen, inkonsistenter Ergebnisse, Indirektheit und fehlender Präzision, resultierte die GRADE-Bewertung in einer sehr niedrigen Studienqualität (0). Da die Abklärung auf Entwicklungsstörungen im Bereich Kognition, Intelligenz und schulischen Fertigkeiten eine sehr hohe Relevanz für das Leben der betroffenen Person aufweist, die Teilhabe am alltäglichen

Leben beeinflusst und frühzeitige Interventionen für die weitere Entwicklung von Bedeutung sind, wurde für die Empfehlung ein Evidenzgrad A vergeben.

Weitere in der Literatur genannten Symptome bei Patient*innen mit Duplikationssyndrom 22q11.2: Mikrozephalie und Makrozephalie (177, 180).



5.5.7 Endokrinologie

Das folgende Kapitel befasst sich mit der Schlüsselfrage „Abklärung auf endokrinologische Komorbidität: Welche diagnostischen Untersuchungen sollen nach Stellung der Diagnose 22q11.2DS durchgeführt werden?“.

8.1	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit Diagnose Deletionssyndrom 22q11.2 sollen nach Erstdiagnose zeitnah eine Abklärung auf endokrinologische Auffälligkeiten erhalten. Dies beinhaltet insbesondere eine Abklärung auf Hypoparathyreoidismus, Schilddrüsendysfunktion und Störung im Glucose-Stoffwechsel.	
<u>Qualität der Evidenz</u> Prävalenz Hypokalzämie: sehr niedrig (0) Prävalenz Diabetes Typ II: sehr niedrig (0) Prävalenz Adipositas: sehr niedrig (0) Prävalenz Hyperthyreose: sehr niedrig (0) Prävalenz Hypothyreose: sehr niedrig (0) Prävalenz Hypertriglyceridämie: sehr niedrig (0)	(259, 280, 144, 281–284, 265) <u>Evidenztabellen zu:</u> Endokrinologie Abklärung Hypokalzämie (259, 280, 144, 281) Diabetes Typ II (284) Adipositas (265) Hyperthyreose (283) Hypothyreose (283) Hypertriglyceridämie (282)	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext:

In der systematischen Literaturrecherche wurden insgesamt acht Primärstudien gefunden, die verschiedene endokrinologische Symptomatiken bei Patient*innen mit 22q11.2Del aufzeigen. Gefundene endokrinologische Auffälligkeiten sind Hypokalzämie, Hypertriglyceridämie, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas sowie Hyper- und Hypothyreose.

Hypokalzämie / Hypoparathyreoidismus

Die Nebenschilddrüsenentwicklung kann im Rahmen des 22q11 Deletionssyndroms beeinträchtigt sein. Konsekutiv kann ein unterschiedlich ausgeprägter, oftmals jedoch milder Mangel an Parathormon mit einer damit verbundenen Hypokalzämie bestehen. Es wurden insgesamt vier Studien gefunden, die Prävalenzen von Hypokalzämie bei Patient*innen mit 22q11.2Del berichteten. In keiner dieser Studien erfolgte jedoch die systematische kombinierte Bestimmung von Calcium und Parathormon.

In der retrospektiven Studie von Rayannavar et. al. wurden medizinische Unterlagen von Patient*innen hinsichtlich endokrinologischer Auffälligkeiten analysiert. Von N=1300 Patient*innendaten waren bei N=852 die jeweiligen Kalziumwerte verfügbar (281). Die 852 Patient*innen (Spanne 6 Monate – 59 Jahre) konnten in zwei Gruppen eingeteilt werden. Die einen hatten neben einer 22q11.2 Deletion ebenfalls eine CHD und die restlichen 302 Patient*innen wiesen nur eine 22q11.2 Deletion auf. Unter den 852 Patient*innen fand sich eine Prävalenz von 55 % (466/852) für Hypokalzämie (281). In der Kohortenstudie von Kao et al. wurden die Daten von N=348 Patient*innen mit 22q11.2 Deletion analysiert, um die Prävalenz von idiopathischer Epilepsie abzuschätzen (259). In diesem Prozess wurden die medizinischen Unterlagen nach auslösenden Ereignissen, wie beispielsweise Hypokalzämie, untersucht. Von den 384 Patient*innen (Alter zwischen zwei Monaten und 42 Jahren) mit 22q11.2Del wurde bei 35 eine Hypokalzämie mit einer Prävalenz von 10,1% (35/348) festgestellt (259). In der retrospektiven Studie von Greenhalgh et al. wurden Unterlagen von N=210 Patient*innen mit 22q11.2 Deletion durchgesehen (280). Die Patient*innen wurden in vier verschiedene Altersgruppen eingeteilt und Prävalenzen für Hypokalzämie berechnet. In der ersten Gruppe befanden sich N=72 Patient*innen (Spanne unter 1 Jahr), welche eine Prävalenz von 50 % aufwiesen. Die zweite Gruppe beinhaltete N=35 Kinder (Spanne 1-4 Jahre) mit einer Prävalenz von 25 % für Hypokalzämie. In der dritten Gruppe befanden sich N=73 Patient*innen (Spanne 5 – 17 Jahre) mit einer Prävalenz für Hypokalzämie von 42 %. In der letzten Gruppe waren N=27 Patient*innen (über 18 Jahre) mit einer Prävalenz von 20 % für Hypokalzämie. In der gesamten Studie von Greenhalgh et al. (2003) ergab sich eine Prävalenz von 39,1 % (Spanne unter 1 Jahr bis über 18 Jahre; N=207) bei Patient*innen mit 22q11.2Del (280). Eine deutlich höhere Prävalenz wurde in der kollaborativen Studie von Ryan et al. (144) gefunden, in der medizinische Unterlagen von N=558 Patient*innen (Spanne 0 – 52 Jahre) mit 22q11.2Del analysiert wurden. Von 558 Patient*innen waren bei 340 Kalziumdaten vorhanden. 60 % (203/340) der 340 Patient*innen mit verfügbaren Kalziumdaten wiesen eine Hypokalzämie auf (144).

Insgesamt lassen sich bei 22q11.2Del-Betroffenen Prävalenzen 10,1 % bis 60 % für Hypokalzämie feststellen. Aussagekräftige Prävalenzzahlen zum Hypoparathyreoidismus in der Normalbevölkerung sind kaum vorhanden. Laut zwei Studien schwankt die Prävalenz zwischen 22 – 37/100.000 (285, 286).

Bisherige Daten weisen darauf hin, dass oft eine milde Ausprägung des Parathormondefizites besteht, sodass sich häufig erst in körperlichen Stresssituationen eine symptomatische Hypokalzämie manifestiert. Entsprechend kommt einer ausreichenden Versorgung mit Vitamin D, einer Überwachung der Kalziumwerte in besonderen Situationen und einer Aufklärung der Betroffenen über klassische mit einem Kalziummangel assoziierte Symptome eine entsprechende Bedeutung zu.

Schilddrüsenfunktionsstörungen

In einer retrospektiven Studie von Shugar et al. wurden Schilddrüsenfehlfunktionen in der Allgemeinbevölkerung mit N=169 Patient*innen mit 22q11.2Del (Spanne zwischen 0,9 – 17,9 Jahren) verglichen (283). Die Krankenakten der Patient*innen wurden untersucht, um die Prävalenz für Hyper- und Hypothyreose zu berechnen. Die Prävalenz einer Hyperthyreose betrug 1,8 % (3/169) und einer Hypothyreose 7,7 % (13/169) (283). Daten des Bundes-Gesundheitssurveys des Robert-Koch-Instituts zeigen eine Prävalenz von 0,6 % für Hyperthyreose mit/ohne Struma sowie 0,9 % für erworbene Hypothyreose (287). Die Prävalenzen bei Patient*innen mit 22q11.2Del sind im Vergleich zu den populationsbasierten Daten erhöht.

Metabolische Komorbidität

Neben der Hypokalzämie wurden noch weitere endokrinologische und metabolische Auffälligkeiten bei Patient*innen mit 22q11.2Del festgestellt. In einer Kohortenstudie von Blagojevic et al. wurden bevölkerungsbasiert N=267 Patient*innen mit 22q11.2Del (Spanne 17 – 69 Jahre) verglichen (282). Personen mit Diabetes oder Statineinnahme wurden ausgeschlossen. Von den Teilnehmenden wurden die letzten Lipidwerte, einschließlich Triglyceride, HDL-C und Gesamtcholesterin ausgewertet. Die gemessenen Triglyzerid-Werte ergaben eine Prävalenz von 40,1 % für Hypertriglyceridämie bei Patient*innen mit 22q11.2Del (282). Es wird davon ausgegangen, dass 15 %–20% der erwachsenen Bevölkerung von Hypertriglyceridämie betroffen sind (288). Die Daten deuten demnach darauf hin, dass die Prävalenz bei Patient*innen mit 22q11.2Del für Hypertriglyceridämie erhöht ist.

Das Risiko für Diabetes Typ II bei 22q11.2Del wurde in der Kohortenstudie von Van et al. an N=314 Patient*innen mit 22q11.2Del (Spanne über 17 Jahre) untersucht (284). Das Risiko für Diabetes Typ II wurde durch Anamnese und die Messung des glykosylierten Hämoglobins (HbA1c) bestimmt. Außerdem wurden gewichtete Umfragedaten aus der erwachsenen kanadischen Bevölkerung und Ergebnisse aus einer klinischen Kohorte verwendet. Bei den 314 Patient*innen mit 22q11.2Del wurde eine Prävalenz von 8 % (25/314) für Diabetes Typ II gefunden (284). Laut der Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter“ kann bei 10,8 von 100.000 (=0,01 %) Kinder zwischen 10 und 19 Jahren ein Diabetes Typ II nachgewiesen werden (289). Die Beobachtungen deuten auf eine erhöhte Prävalenz eines Diabetes mellitus Typ II bei Patient*innen mit 22q11.2Del hin.

In der Kohortenstudie von Voll et al. mit N=207 Patient*innen mit 22q11.2Del (Spanne 18 – 64,7 Jahre) wurde anhand von verfügbaren Größen- und Gewichtsmessungen der Body-Mass-Index (BMI) berechnet und die damit verbundenen Faktoren erfasst, welche eine Rolle bei der Fettleibigkeit spielen könnten (265). Anhand davon wurde ein Modell zur Vorhersage der Adipositas-Klasse getestet. Von den 207 Patient*innen mit 22q11.2Del wurde in 43,5 % (90/207) Adipositas festgestellt (265). Im Vergleich dazu zeigt die Studie Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) eine Prävalenz für Adipositas von 19,0 % für Männer und Frauen in der Gesamtbevölkerung (290). Es ist demnach anzunehmen, dass die Prävalenz einer Adipositas bei Patient*innen mit 22q11.2Del erhöht ist. Aufgrund der nach aktueller Datenlage erhöhten Prävalenz einer Adipositas sowie von Störungen im Glucosestoffwechsel ist die Beobachtung der Gewichtsentwicklung von Bedeutung, um rechtzeitige Maßnahmen wie Lebensstilinterventionen und ggf. eine Anbindung an ein Adipositaszentrum zu bahnen.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die Studien haben eine hohe Qualität und ein geringes RoB (7, 8 und 9 Punkte). Eine Bewertung nach GRADE ergibt jedoch einen sehr niedrigen Evidenzgrad (0). Die aufgeführten Komorbiditäten sind bei fehlender Therapie mit relevanten Komplikationen assoziiert, z.B. kardiovaskuläre und renale Komplikationen bei unbehandelter Diabetes mellitus oder kardi-ale Komplikationen bei Schilddrüsendysfunktion. Eine frühzeitige Detektion ermöglicht eine wirksame Therapie und damit auch eine Prävention akuter und chronischer Komplikationen. Der Nutzen überwiegt aus Sicht der Patient*innen. Aufgrund der erhöhten Prävalenz für endokrinologische Auffälligkeiten und der Relevanz sowohl für die Lebensqualität der 22q11.2Del-Betroffenen als auch für die Langzeitprognose in Verbindung mit einer assoziierten Komorbidität, wird trotz geringer Qualität der Evidenz ein Empfehlungsgrad von A gegeben.

8.2	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Patient*innen mit Diagnose Duplikationssyndrom 22q11.2 sol-len nach Erstdiagnose zeitnah (eine Abklärung auf endokrino-logische Auffälligkeiten erhalten. Dies beinhaltet insbesondere eine Abklärung auf Hypoparathyreoidismus, Schilddrüsendys-funktion und Störung im Glucose-Stoffwechsel. Insgesamt be-steht jedoch noch deutlicher Forschungsbedarf zur Auftretens-wahrscheinlichkeit beim Duplikationssyndrom 22q11.2.	
<u>Qualität der Evidenz</u> Prävalenz Hypokalzämie: sehr niedrig (0)	(31) <u>Evidenztabellen zu:</u> Endokrinologie Abklärung Hypokalzämie (31)	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext:

In der systematischen Literaturrecherche wurde eine Studie gefunden, die Informationen zu endokrinologischen Auffälligkeiten bei 22q11.2Dup gab. In der retrospektiven Studie von Bar-tik et al. wurden die medizinischen Unterlagen von N=42 Patient*innen mit 22q11.2Dup ana-lysiert. Dabei wurde eine Prävalenz von 6,1 % (2/33) für Hypokalzämie gefunden (31). Für Hypoparathyreoidismus, Schilddrüsendysfunktion und Störung im Glucose-Stoffwechsel wur-den keine Evidenzen gefunden, jedoch durch ihre hohe Relevanz bei dem Deletionssyndrom lässt sich vermuten, dass ebenfalls eine erhöhte Relevanz für das Duplikationssyndrom be-steht. Wie bereits oben erwähnt, sind aussagekräftige Prävalenzzahlen zum Hypoparathy-reoidismus in der Normalbevölkerung kaum vorhanden. Laut zwei Studien schwankt die Prä-valenz zwischen 22 – 37/100.000 (285, 286).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die Studie zeigt ein geringes RoB (8 Punkte). Eine Bewertung nach GRADE ergibt jedoch einen sehr niedrigen Evidenzgrad (0). Die aufgeführten Komorbiditäten sind bei fehlender Therapie mit relevanten Komplikationen assoziiert, z.B. kardiovaskuläre und renale Kompli-kationen bei unbehandelter Diabetes mellitus oder kardi-ale Komplikationen bei Schilddrüs-en-dysfunktion. Eine frühzeitige Detektion ermöglicht eine wirksame Therapie und damit auch

eine Prävention akuter und chronischer Komplikationen. Der Nutzen überwiegt aus Sicht der Patient*innen. Aufgrund der erhöhten Prävalenz für endokrinologische Auffälligkeiten sowohl für die Lebensqualität der 22q11.2Del-Betroffenen als auch für die Langzeitprognose in Verbindung mit einer assoziierten Komorbidität, wird trotz geringer Qualität der Evidenz ein Empfehlungsgrad von A gegeben.

8.3	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen regelmäßig (im Kindes- und Jugendalter jährlich) oder bei Auftreten entsprechender klinischer Symptome hinsichtlich endokrinologischer Komorbiditäten untersucht werden. Dies beinhaltet die Kontrolle von PTH, Serumkalzium, Kreatinin (bei nachgewiesenem Hypoparathyroidismus), TSH und 25-Hydroxy-Vitamin D.	
Grundlage	<u>Leitlinienadaptation:</u> - Updated Guidelines (4, 23): [„Important management tips: routinely monitor calcium, growth, and thyroid (...) Calcium-relevant parameters (including calcium or ionized calcium, parathyroid hormone, magnesium, and 25-hydroxy vitamin D [25-OH D]) should be measured regularly (at least annually) and during stressors.“]	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Die updated Guideline zur Versorgung bei Erwachsenen mit 22q11.2Del von Boot et al. (23) und bei Kinder mit 22q11.2Del von Óskarsdóttir et al. (4) zeigte eine Relevanz für eine Untersuchung auf eine endokrinologische Komorbidität auf. Es erfolgte eine Adaptation anhand der Expertise der beteiligten Fachgesellschaft. Es wurden keine weiteren Evidenzen gefunden, daher wurde die Empfehlung im Expertenkonsens formuliert. Die Untersuchungen sollen regelmäßig (im Kindes- und Jugendalter jährlich) oder bei Auftreten klinischer Symptome durchgeführt werden. Aufgrund der Relevanz für das Deletionssyndrom 22q11.2 wird davon ausgegangen, dass die Untersuchungen ebenfalls für das Duplikationssyndrom 22q11.2 gelten. Ein substitutionsbedürftiger Hypoparathyreoidismus kann auch in späteren Lebensjahren auftreten, sodass Verlaufskontrollen empfohlen sind. Im Fall eines Parathormonmangels kann eine mangelhafte Vitamin D-Versorgung Hypokalzämien zusätzlich begünstigen, sodass hier Werte innerhalb des Normbereiches anzustreben sind.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Eine Hypokalzämie ist meistens mild, kann jedoch akute Symptome und Angstzustände auslösen und bei deutlicherer Ausprägung zur hypokalziämischen Krise mit kardialer Dekompensation führen. Bei Hypokalziämie ist relativ einfach mit Calcium und Vitamin D intervenierbar. Für eine entsprechend schnelle Einordnung mit therapeutischer Konsequenz ist eine Aufklärung wichtig. Die Diagnostik kann relativ einfach und ohne große Belastung für die Patient*innen umgesetzt werden. Durch eine regelmäßige Kontrolle können frühzeitige Interventionen eingeleitet werden, welche die Lebensqualität sowie die Teilhabe der Patient*innen beeinflusst. Somit ergibt sich ein positives Nutzen/mögliche-Schäden-Verhältnis unter Schonung

individueller und gesamtgesellschaftlicher Ressourcen. Aus diesen Gründen wurde ein Empfehlungsgrad A für die Empfehlung vergeben.

8.4	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Betroffene mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 und deren Bezugspersonen sollen über die potentiellen Symptome von Hypokalzämie informiert werden.	
Grundlage	<u>Leitlinienadaptation:</u> - Updated Guidelines (4, 23): „Hypocalcemia can recur during periods of biologic stress, eg, perioperative, with acute illness, puberty, in pregnancy, or decreased oral intake,40 and may lead to fatigue, irritability, seizures, paresthesias, muscle cramps, tremors, and/or rigidity.“; „Endocrinopathies that require ongoing attention comprise a major part of the multimorbidity observed in adults with 22q11.2DS.“]	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext:

Die überarbeiteten Leitlinien von Boot et al. (2023), sowie Óskarsdóttir et al. (2023) für Erwachsene und Kinder mit 22q11.2Del zeigten die Relevanz auf, dass Betroffene, sowie deren Bezugspersonen über potenzielle Symptome von Hypokalzämie informiert werden sollen. Außerdem ist es von Bedeutung zu erwähnen, dass Hypokalzämie in Zeiten von biologischer Belastung z.B. perioperativ, bei akuter Krankheit, in der Pubertät, in der Schwangerschaft oder bei verminderter oraler Aufnahme wieder auftreten kann. Es wurde keine weitere Evidenz gefunden. Diese Empfehlung wurde auf Expertenkonsens gegründet und stellt eine Adaptation der Empfehlung der internationalen Updated Guidelines dahingehend dar, dass besonders die Aufklärung von Bezugspersonen betont wird.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die Information der Patient*innen über mögliche mit einem Kalziummangel assoziierte Symptome ermöglicht eine rechtzeitige Diagnostik und Intervention im Sinne einer Substitutionstherapie und damit auch eine Prävention schwerer Hypokalziämien. Die Informationsweitergabe ist ressourcenschonend umsetzbar, stellt keine invasiven Eingriffe und keine Belastung für die Patient*innen dar. Durch eine ausführliche Beratung werden Patient*innen darin unterstützt, eine eigene Entscheidung für die weitere Behandlung zu treffen. Dies ist aus Sicht der Teilhabe von großer Bedeutung. Der Nutzen überwiegt mögliche Schäden. Aus diesem Grund wurde der Empfehlungsgrad A vergeben.

5.6 Versorgung bei Komorbidität der einzelnen Organsysteme

Das folgende Kapitel fokussiert Versorgungsmöglichkeiten bei Komorbidität der einzelnen Organsysteme. Folgende Schlüsselfragen sollen hierbei in den unterschiedlichen Fachbereichen beantwortet werden:

Welche Interventionen sollen nach Diagnosestellung durchgeführt werden?

Bei welchen Symptomkonstellationen soll was abgeklärt werden?

Bei welchen Altersgruppen?

Durch wen?

Welche Methoden sollen für Versorgung bei Komorbidität genutzt werden?



5.6.1 Kardiologie

Das folgende Kapitel behandelt die Frage, welche Interventionen nach Diagnosestellung kardiovaskulärer Auffälligkeiten durchgeführt werden sollen.

2.5	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Deletionssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen angeborener Herzfehler eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register bei Herzfehlern erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u>	Keine Evidenz gefunden, die auf eine abweichende Behandlung hindeutet (siehe Evidenztabelle „Kardiologie Versorgung“) <u>Übersichtstabelle „Leitlinien Kardiologie“</u> - Fallot'sche Tetralogie (023-015) - Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (023– 018) - Truncus arteriosus communis (TAC) (023 – 043) - Aortenisthmusstenose (023-010) - Der isolierte Ventrikelseptumdefekt (023-012) - Vorhofseptumdefekt (023-011) - Kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien (023-048) - Persistierender ductus arteriosus (023-014 momentan in Überarbeitung, ältere Version verfügbar bei DGPK) - Hypoplastisches Linksherzsyndrom (023-030) Weitere Leitlinien zu Herzfehlern im Kontext von 22q11.2DS:	

	- Periphere Pulmonalarterienstenosen (023-035) - Trikuspidalatresie im Kindes- und Jugendalter (023-020) - Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PA-IVS) (023-019) - Double Outlet Right Ventricle (DORV) (023-017) - Atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD) (023-013) - Valvuläre Pulmonalstenose (023-007) - Transposition der großen Arterien (verfügbar bei DGPK) - Partielle und totale Lungenvenenfehlmündung (verfügbar bei DGPK) - Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter (023-089 in Überarbeitung, ältere Version verfügbar bei DGPK)
	Konsensstärke: 10/12, 75 %

2.6	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen angeborener Herzfehler eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register bei Herzfehlern erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Entsprechend der Evidenz in den jeweiligen Empfehlungen	<u>Leitlinienadoption:</u> Keine Evidenz gefunden, die auf eine abweichende Behandlung hindeutet (siehe Evidenztabelle „Kardiologie Versorgung“) <u>Übersichtstabelle „Leitlinien Kardiologie“</u> - Fallot'sche Tetralogie (023-015) - Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (023– 018) - Truncus arteriosus communis (TAC) (023 – 043) - Aortenisthmusstenose (023-010) - Der isolierte Ventrikelseptumdefekt (023-012) - Vorhofseptumdefekt (023-011) - Kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien (023-048) - Persistierender ductus arteriosus (023-014, in Überarbeitung, ältere Version verfügbar bei DGPK) - Hypoplastisches Linksherzsyndrom (023-030) Weitere Leitlinien zu Herzfehlern im Kontext von 22q11.2DS: - Periphere Pulmonalarterienstenosen (023-035) - Trikuspidalatresie im Kindes- und Jugendalter (023-020) - Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PA-IVS) (023-019)) - Double Outlet Right Ventricle (DORV) (023-017) - Atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD) (023-013) - Valvuläre Pulmonalstenose (023-007) - Transposition der großen Arterien (verfügbar bei DGPK)	

	- Partielle und totale Lungenvenenfehlmündung (verfügbar bei DGPK) - Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter (023-089 in Überarbeitung, ältere Version verfügbar bei DGPK)
	Konsensstärke: 11/12, 92 %

Hintergrundtext:

Die Ergebnisse der Primärstudien zu kardiologischer Versorgung, u. a. Operationen bei Herzfehlern, zeigten keine Unterschiede in der Behandlung bei Betroffenen mit 22q11.2DS (siehe Evidenztabelle zu Versorgung bei den einzelnen Herzfehlern sowie allgemein). Zur Behandlung der einzelnen Herzfehler bei 22q11.2DS wird somit auf die bestehenden Leitlinien im AWMF-Register der jeweiligen Herzfehler verwiesen. Für folgende Herzfehler sind Leitlinien vorhanden: Fallot'sche Tetralogie (023-015) (157), Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (023-018) (149), Truncus arteriosus communis (023-043) (158), isolierter Ventrikelseptumdefekt (023-012) (159), Vorhofseptumdefekt/Atriumseptumdefekt (023-011) (291), kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien (292), persistierender Ductus arteriosus (momentan in Überarbeitung (293), eine ältere Version findet sich auf der Seite der DGPK (153), hypoplastisches Linksherzsyndrom (294), periphere Pulmonalarterienstenosen (023-035) (295), Trikuspidalatresie im Kindes- und Jugendalter (023-020) (296), Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PA-IVS) (023-019) (149), Double Outlet Right Ventricle (152), Atrioventrikuläre Septumdefekte (023-013) (297) sowie valvuläre Pulmonalstenose (023-007) (298). Die Leitlinie zu Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (023-018) ist angemeldet und in Bearbeitung. Eine spezielle Leitlinie zu unterbrochener Aortenbogen und Ventrikelseptumdefekt ist nicht vorhanden, hierfür kann jedoch auf die Aortenisthmusstenose verwiesen werden (299). Die etwas ältere Leitlinie „Transposition der großen Arterien“ sowie „Partielle und totale Lungenvenenfehlmündung“, welche auf der Homepage der DGPK verfügbar ist, können ebenfalls herangezogen werden (300, 301). Die Leitlinie Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter wird momentan überarbeitet (302), eine ältere Version findet sich auf der Homepage der DGPK (303). Zur Behandlung von Aortenbogenanomalien liegt bisher keine Leitlinie vor.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die Ergebnisse der Primärstudien zu kardiologischer Versorgung und Operationen der relevanten Herzfehler zeigten keine Unterschiede in der Behandlung bei Betroffenen mit 22q11.2DS. Da keine Literatur zu einer abweichenden Behandlung gefunden wurde, konnte keine Evidenzbewertung nach GRADE vorgenommen werden. Zur Behandlung der einzelnen Herzfehler bei 22q11.2DS existieren bestehende Leitlinien im AWMF-Register. Da vorhandene Leitlinien im AWMF-Register nach einer vorgegebenen Methodik erarbeitet wurden, eine hohe Qualität aufweisen und die bestmögliche Behandlung erläutern, ist die Empfehlung mit einem Empfehlungsgrad A vergeben.

2.7	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Die Transition ins Erwachsenenalter soll in der kardiologischen Versorgung besondere Beachtung finden, um eine kontinuierliche Gesundheitsversorgung zu gewährleisten. Bei der Versorgung von erwachsenen Patienten mit 22q11.2DS und komplexen Herzfehlern sollen überregionale EMAH-Zentren miteinbezogen werden.	
Grundlage	<u>Leitlinienadaptation:</u> - bestehende Leitlinien im AWMF-Register zu den auftretenden Herzfehlbildungen: Fallot'sche Tetralogie (023-015): [„Therapeutische Maßnahmen bei Patienten bis zum 18.LJ (incl. Transition) obliegen der Verantwortung eines Arztes für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung „Kinder- und Jugend-Kardiologie“, bei Erwachsenen eines Arztes mit Zusatzbezeichnung „Spezielle Kardiologie für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern“ bzw. eines EMAH-zertifizierten Arztes.“ Hintergrundtext] - Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (023– 018): [„Therapeutische Maßnahmen bei Patienten bis zum 18.LJ (inklusive Transition) obliegen der Verantwortung eines Arztes für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung „Kinder- und Jugend-Kardiologie“, bei Erwachsenen eines Arztes mit Zusatzbezeichnung „Spezielle Kardiologie für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern“ bzw. eines EMAH-zertifizierten Arztes.“ Hintergrundtext] - S3-Leitlinie Transition (186-001): [„Der Transitionsprozess sollte interdisziplinär gestaltet werden.“ Evidenzbasierte Empfehlung, Evidenzklasse II, Empfehlungsgrad B, starker Konsens] Weitere expertenbeigesteuerte Literatur: (154, 159, 305)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrundtext:

In den bereits genannten bestehenden Leitlinien im AWMF-Register sowie in der S3-Leitlinie Transition (186-001) (29) wird die Bedeutung einer gelingenden Transition betont. Die entsprechenden Empfehlungen wurden adaptiert unter Berücksichtigung der EMAH-LL (155, 160, 304). Die Relevanz der Transition ins Erwachsenenalter wurde außerdem in der aktualisierten Updated Guideline zum Management von Kindern mit 22q11.2Del erwähnt (4).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die Transition stellt vorrangig für Jugendliche mit besonderem gesundheitlichen Versorgungsbedarf (in Deutschland sind dies fast 14 % der Jugendlichen) eine Herausforderung dar. In einer Phase, die ohnehin von vielfältigen Umbrüchen und sich auflösenden Strukturen geprägt ist, fällt ihnen der Wechsel häufig schwer und führt teilweise zu einer Verschlechterung der

gesundheitlichen Versorgung (29). Bis zu 40 % der jugendlichen Patient*innen verlieren während des Übergangs von der Kinder- und Jugendmedizin in die Erwachsenenmedizin den Anschluss an eine entsprechende Spezialversorgung. Dadurch besteht die Gefahr der Unterversorgung und somit von individuellen Gesundheitsrisiken durch fehlende spezialisierte Versorgung bei vielen Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (29).

Für die kardiologische Betreuung von Menschen mit 22q11.2DS besitzt die Transition eine große Relevanz, da bei über der Hälfte der Patient*innen angeborene Herzfehler vorliegen, die in der Kindheit operativ behandelt werden müssen. In 48 % der Patient*innen mit 22q11.2Del sowie 20 % der Patient*innen mit 22q11.2Dup bestanden laut der aktuellen Literaturrecherche Herzfehler, die auch im Erwachsenenalter in spezialisierten Einrichtungen sorgfältig (d.h. in mindestens jährlichen Abständen) weiter kontrolliert werden sollen (305, 160). Dies betrifft Patient*innen mit TAC und mit Pulmonalatresie und VSD, sowie häufig Patient*innen mit Fallot'scher Tetralogie sowie mit unterbrochenem Aortenbogen und VSD (305, 160).

Um individuell und gesundheitsökonomisch negative Konsequenzen zu vermeiden, ist ein strukturierter und geplanter Transitionsprozess notwendig (29). Da Patient*innen mit 22q11.2DS in der Regel nicht nur kardiale Probleme aufweisen, muss die Transition neben medizinischen Belangen vor allem auch psychosoziale sowie schulische und berufliche Aspekte einschließen. Ziel der Transition ist es daher auch, die Gesundheitskompetenz, die individuelle gesundheitsbezogene Selbstbestimmung, Entscheidungs- und Kommunikationsfähigkeit der Patient*innen zu verbessern (29). Zur Versorgung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern wurde in Deutschland eine Versorgungsstruktur geschaffen, die neben der hausärztlichen Versorgung eine Betreuung durch regionale und überregionale Institutionen mit speziell ausgebildeten Fachärzten zur Versorgung von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler vorsieht (306, 307). Im Rahmen der Transition sollte die Weiterversorgung der Patient*innen in diesen Strukturen besprochen und geplant werden.

Durch die Sicherung einer kontinuierlichen Weiterbetreuung im Erwachsenenalter durch EMAH-Spezialisten können Komplikationen vermieden und die Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden (306, 307). Die Transition stellt in diesem Zusammenhang ein wichtiges Bindeglied dar, um eine kardiologische Weiterversorgung der EMAH- Patient*innen im Erwachsenenalter zu ermöglichen.

Aus diesen Gründen wird ein Empfehlungsgrad A für die Abstimmung vorgeschlagen.

2.8	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: B ↑	Das möglicherweise erhöhte perioperative Risiko bei der Behandlung angeborener Herzfehler bei Deletionssyndrom 22q11.2 sollte von Behandelnden berücksichtigt und in die Aufklärung einbezogen werden.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Länge des Krankenhausaufenthalts: sehr niedrig (0)	(308–313) <u>Evidenztabelle</u> zu: „Versorgung Allgemein“ Krankenhausaufenthalt (310, 311, 308, 309) Intensivbehandlung (311, 309, 308) Infektionen (308, 310)	

Länge der Intensivbehandlung: sehr niedrig (0) Infektionen: sehr niedrig (0) Beatmung: sehr niedrig (0) Komplikationen: sehr niedrig (0)	Beatmung (311, 309, 310, 308) Komplikationen (312, 310, 308, 313) Evidenztabelle zu Versorgung bei den Herzfehlern Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, Truncus arteriosus communis, unterbrochener Aortenbogen und Ventrikelseptumdefekt
	Konsensstärke: 12/12, 100 %

Hintergrundtext:

Personen mit 22q11.2Del sollten vor einer Operation über die unterschiedlichen perioperativen Risiken informiert werden. Als Evidenzgrundlage wurden sechs Studien herangezogen (308–313). Diese untersuchten die perioperativen Risiken bei Patient*innen mit 22q11.2Del mit angeborenen Herzfehlern u. a. Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, Truncus arteriosus communis, unterbrochener Aortenbogen, die sich einer kardiologischen Operation unterzogen. Es zeigt sich ein Trend zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt (310, 311, 309), sowie zu einer verlängerten Intensivbehandlung (311, 309). Die Studienergebnisse sind jedoch nicht eindeutig, da in der Studie von McDonald et al. (2013) kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Krankenhausaufenthaltsdauer und verlängerter Intensivbehandlung für Menschen mit 22q11.2Del festgestellt werden konnte.

Eindeutige Ergebnisse zeigten sich im Hinblick auf Infektionen. Menschen mit 22q11.2Del hatten ein signifikant häufigeres Risiko für postoperative Infektionen, Wundinfektionen, Pilzinfektionen und länger andauernden Infektionen nach einer Herzoperation (308, 310).

Außerdem zeigte sich, dass Menschen mit 22q11.2Del eine annähernd signifikant längere Beatmungsdauer benötigen als Menschen ohne 22q11.2Del (311, 309). Mit Blick auf die Notwendigkeit einer ECMO (= postoperative externe Kreislaufunterstützung) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (311, 310, 308).

Komplikationen waren zudem häufiger zu beobachten, u. a. signifikant häufigere postoperative Hypokalzämie und Abfall des Kalziumspiegels (312), signifikant gering höhere ECMO-Mortalität (310), signifikant häufigere ungeplante kardiologische Operationen (308), signifikant häufiger Bedarf einer Dialyse (308). Zudem wurde in einer Studie beobachtet, dass signifikant niedrigere postoperative Thrombozytenzahlen bei Menschen mit 22q11.2Del gegeben war, Blutungen zwischen 0 bis 12 Stunden nach der Operation signifikant häufiger auftraten und mehr Erythrozyten-Transfusionen in der postoperativen Phase notwendig waren (313).

Diese Ergebnisse beziehen sich jeweils auf Gruppen mit unterschiedlichen Herzfehlern. Perioperative Risiken im Hinblick auf einzelne spezifische Herzfehler wie Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, Truncus arteriosus communis, unterbrochener Aortenbogen und Ventrikelseptumdefekt können geringfügig abweichen und sind in den Evidenztabelle im Anhang Kardiologie dargestellt.

Zu perioperativen Risiken bei einer Herzoperation bei Menschen mit 22q11.2Dup liegt keine Evidenz vor.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das RoB der zugrundeliegenden Literatur der Primärstudien ist insgesamt ernst bzw. kritisch. Eine Bewertung nach GRADE zeigt eine sehr niedrige Studienqualität für die Endpunkte Länge des Krankenhausaufenthalts, Länge der Intensivbehandlung, Infektionen, Beatmung sowie Komplikationen auf. Nachdem mehrere Studien ein erhöhtes Risiko postoperativer Infektionen, postoperativer Hypokalzämien, postoperativer Dialysenotwendigkeit, ungeplanter Reoperationen und Nachblutungen berichten, erscheint es aber trotzdem von Relevanz, die betroffenen Personen bzw. deren Familien adäquat über perioperative Risiken zu informieren. Aus diesem Grund wurde der Evidenzgrad B vergeben.

2.9	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Bei der Aufklärung vor einer Operation von angeborenen Herzfehlern kann der Familie vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndrom 22q11.2 keinen Einfluss auf das perioperative Mortalitätsrisiko zu haben scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Mortalität: sehr niedrig (0)	Evidenztabelle „Versorgung Allgemein“ sowie Evidenztabelle Versorgung zu den Herzfehlern Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt, Truncus arteriosus communis, unterbrochener Aortenbogen und Ventrikelseptumdefekt: Mortalität allg. (314, 308, 309) Mortalität bei einzelnen Herzfehlern (315, 308, 316–323)	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Zur Begründung der Empfehlung wurden insgesamt 12 Studien eingeschlossen. Laut drei Studien, die das Risiko für Mortalität bei Personen mit 22q11.2Del untersuchten, stellte das Vorliegen von 22q11.2Del keinen Risikofaktor für die Sterblichkeit nach Korrektur von konotrunkalen Anomalien dar. Diese Studien erbrachten keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Sterblichkeit (314, 308, 309).

Studien, die die Sterblichkeit nach der Operation definierter Herzfehler untersuchten, wiesen unterschiedliche Ergebnisse auf. Das Mortalitätsrisiko nach Korrektur der Fallot'schen Tetralogie zeigte sich als nicht signifikant erhöht bei Personen mit 22q11.2Del (315, 308, 316). Zu dem selben Ergebnis kamen zwei Studien, die das Mortalitätsrisiko der Korrektur von unterbrochenem Aortenbogen untersuchten (317, 308). Die Studienergebnisse hinsichtlich der Mortalität bei Korrektur des Truncus arteriosus communis waren inkonsistent. Während in drei Studien kein signifikant höheres Mortalitätsrisiko für Menschen mit 22q11.2Del beobachtet werden konnte (315, 317, 308), zeigte eine Studie ein niedrigeres Mortalitätsrisiko (318), während eine weitere Studie das Vorliegen von 22q11.2Del als Risikofaktor einer Mortalität erbrachte (319). Die Ergebnisse zum Mortalitätsrisiko bei Operation einer Pulmonalatresie mit

Ventrikelseptumdefekt waren ebenfalls inkonsistent. Während drei Studien ein erhöhtes Mortalitätsrisiko fanden (320–322), wurde in der Studie von Wiezell et al. (2021) kein höheres Risiko berichtet (323).

Nach aktuellem Wissensstand scheint das Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 keinen Einfluss auf das perioperative Mortalitätsrisiko der meisten Herzoperationen zu haben, es besteht diesbezüglich aber noch ein deutlicher Forschungsbedarf.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das RoB der zugrundeliegenden Literatur der Primärstudien ist insgesamt ernst bzw. kritisch. Eine Bewertung nach GRADE zeigt eine sehr niedrige Studienqualität für den Endpunkt Mortalität. Aufgrund der niedrigen Studienqualität und den teilweisen inkonsistenten Ergebnissen wurde ein Empfehlungsgrad von 0 vergeben.

2.10	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Statement	Da keine Daten für das Duplikationssyndrom 22q11.2 zum perioperativen Risiko sowie Mortalität bei Operationen von konotrunkalen Herzfehlern vorliegen, welche die Einschlusskriterien für die Leitlinien erfüllten, kann hierfür keine Empfehlung formuliert werden.	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

In der systematischen Literaturrecherche wurde auf Grund der Seltenheit dieser Patient*innen keine passende Literatur hinsichtlich der Operation angeborener Herzfehler bei 22q11.2Dup gefunden, weshalb keine Empfehlung hinsichtlich des perioperativen Risikos sowie Mortalität bei Operationen von konotrunkalen Herzfehlern formuliert werden konnte.



5.6.2 Psychische Gesundheit

Das folgende Kapitel behandelt die Frage „Welche Interventionen sollen nach Diagnosestellung psychiatrischer Auffälligkeiten durchgeführt werden?“.

3.6	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Deletionssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen psychischer Störungen eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Entsprechend der Evidenz in den jeweiligen Empfehlungen	<u>Leitlinienadoption:</u> Keine Evidenz gefunden, die auf eine abweichende Behandlung hindeutet (siehe Evidenztabelle „Psychiatrie Versorgung“) <u>Übersichtstabelle „Leitlinien Psychiatrie“</u> - Behandlung von Angststörungen (051-028) (190) - Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter (028-047) (191) - Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen (028-043) (in Überarbeitung) (192) - Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (nvl-005) (193) - Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen (038-019) (324) - Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter (028-045) (194) - Störungen des Sozialverhaltens: Empfehlungen zur Versorgung und Behandlung (28-020) (195) - S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie von Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter (028-007) (196) - Zwangsstörungen (038-017) (187) - Schizophrenie (038-009) (197)	
	Konsensstärke: 9/9, 100 %	

3.7	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen psychischer Störungen eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Entsprechend der Evidenz in den jeweiligen Empfehlungen	<u>Leitlinienadoption:</u> Keine Evidenz gefunden, die auf eine abweichende Behandlung hindeutet (siehe Evidenztabelle „Psychiatrie Versorgung“) <u>Übersichtstabelle „Leitlinien Psychiatrie“</u> - Behandlung von Angststörungen (051-028) (190) - Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter (028-047) (191) - Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen (028-043) (in Überarbeitung) (192) - Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (nvl-005) (193) - Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen (038-019) (324) - Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter (028-045)(194) - Störungen des Sozialverhaltens: Empfehlungen zur Versorgung und Behandlung (28-020) (195) - S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie von Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter (028-007) (196) - Zwangsstörungen (038-017) (187) - Schizophrenie (038-009) (197)	
	Konsensstärke: 9/9, 100 %	

Hintergrundtext:

Die Ergebnisse der Primärstudien zur psychiatrischen Versorgung, u. a. Antipsychotika, Antidepressiva und Psychostimulantien, zeigten keine Unterschiede in der Behandlung bei Betroffenen mit 22q11.2DS (siehe Evidenztabelle zu Versorgung Psychiatrie). Zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen bei 22q11.2DS wird somit auf die bestehenden Leitlinien im AWMF-Register verwiesen. Hierfür sind folgende Leitlinien vorhanden: Behandlung von Angststörungen (051-028) (190), Autismus-Spektrum-Störungen im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter (028-047) (191), Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen (028-043) (in Überarbeitung) (192); Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression (nvl-005) (193), Diagnostik und Therapie bipolarer Störungen (038-019) (324), Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter (028-045) (194), Störungen des Sozialverhaltens: Empfehlungen zur Versorgung und Behandlung (28-020) (195), S3-Leitlinie für Diagnostik und Therapie von Zwangsstörungen im

Kindes- und Jugendalter (028-007) (196), Zwangsstörungen (038-017) (187) sowie Schizophrenie (038-009) (197).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Da keine Literatur zu einer abweichenden Behandlung gefunden wurde, konnte keine Evidenzbewertung nach GRADE vorgenommen werden. Weil Leitlinien im AWMF-Register nach einer vorgegebenen Methodik erarbeitet werden, weisen sie eine hohe Qualität auf und erläutern die bestmögliche Behandlung. Aus diesem Grund wurden die Empfehlungen mit einem Empfehlungsgrad A vergeben.

3.8	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: B ↑	Bei der Aufklärung über eine Behandlung psychotischer Erkrankungen mit Antipsychotika sollte vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndrom 22q11.2 keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Klinische Symptomatik Review: sehr niedrig (⊕) Primärstudien: sehr niedrig (0)	Klinische Symptomatik bei Antipsychotika (325–328): Evidenztabelle „Psychiatrie Versorgung – Antipsychotika“	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext:

Als Evidenzgrundlage diente ein systematisches Review (325) sowie drei Primärstudien, die die Wirkung von Antipsychotika untersuchten (327, 326, 328). Im systematischen Review von Mosheva et al. (2020) wurden drei Studien mit insgesamt 67 (Alter: 23.5 ± 7,8 Jahre) 22q11.2Del Teilnehmer*innen mit psychotischer Erkrankung untersucht. Zur Behandlung wurden Antipsychotika eingesetzt und es zeigte sich bei 50 % bis 80 % der Teilnehmer*innen eine Verbesserung der Symptomatik. Eine der im Review eingeschlossenen Studien ist die retrospektive Studie von Dori et al. (2017). Hier wurden 19 (Altersspanne 11 bis 41 Jahre) 22q11.2Del Patient*innen mit psychotischen Störungen mit Antipsychotika behandelt. Dabei zeigte sich bei 50 % eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik (327). Eine andere Langzeitbeobachtung mit retrospektivem Design – ebenfalls im Review enthalten – von Butcher et al. (2015) untersuchte die Wirkung von Clozapin bei 22q11-Betroffenen (18,7–42 Jahre, Durchschnittsalter 31,1 Jahre) vs. Nichtbetroffenen Schizophreniepatient*innen. Eine als groß klassifizierte Verbesserung konnte in 65 % der 22q11.2Del-Patient*innen und in 40 % der Patient*innen ohne 22q11.2Del beobachtet werden, eine sehr große Verbesserung in 20 % bzw. 30 % (p=0.33: statistisch kein signifikanter Unterschied) (326). Laut Ergebnissen aus dem Review von Mosheva et al (2020) konnte eine große bzw. sehr große Verbesserung in 85 % der 22q11.2Del-Patient*innen gefunden werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen (p=0.33) (326). Auch die Studie von Verhoeven et al. (2015), die im

Review von Mosheva et al. (2020) aufgeführt wurde, beschäftigt sich mit der Wirkweise von Antipsychotika bei 22q11.2Del-Patient*innen (19-70 Jahre, Durchschnittsalter 31,5 Jahre). Es zeigte sich hier eine deutliche Reduktion der klinischen Symptomatik oder eine Remission der Symptome in 75 % (328).

Zusammenfassend konnte also festgestellt werden, dass Antipsychotika je nach Studie in 50 % bis 80 % der Fälle zu einer klinischen Verbesserung führten. Eine umfangreiche Übersicht zu den einzelnen Studien ist in den Evidenztabelle „Psychiatrie Versorgung“ in den Tabellen unter Antipsychotika zu finden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das ernste bis kritische RoB (nach AMSTAR-2 sowie ROBINS-I) sowie die GRADE-Bewertung der Studien sprechen für eine sehr geringe Studienqualität. Die Relevanz dieser Behandlungsoption (psychopharmakologische Behandlung bei Psychose) wird für die Lebensqualität der Betroffenen dennoch als hoch eingeschätzt. Deshalb wird im Kontext der Verhinderung von Folgemorbidität, mögliche Gefährdung durch unbehandelte Psychosen und der zu erwartenden Verbesserung der Lebensqualität der Patient*innen trotz der geringen bis sehr geringen Studienqualität der Empfehlungsgrad B ↑ vergeben. Dies entspricht zudem dem Wunsch von Betroffenenvertreter*innen, die auch die kontextualisierte Aufklärung über Studienergebnisse von geringerer Studienqualität befürworten, insbesondere da bei seltenen Erkrankungen Studien von hoher und sehr hoher Qualität regelhaft fehlend sind. Der erwartete Nettonutzen der Empfehlung überwiegt deutlich mögliche Schäden und Belastungen.

3.9	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Bei der Aufklärung über eine Behandlung psychotischer Erkrankungen mit Antipsychotika kann vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndrom 22q11.2 möglicherweise mit mehr und schwerwiegenden unerwünscht auftretenden Wirkungen assoziiert ist, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> UAW Review: sehr niedrig (⊕) bis niedrig (⊕⊕) Primärstudien: sehr niedrig (0)	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Antipsychotika (UAW) (325–329): Evidenztabelle „Psychiatrie Versorgung – Antipsychotika“	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext:

Als Evidenzgrundlage dienten zwei systematisches Reviews (325, 329) sowie drei Primärstudien, die die Nebenwirkung von Antipsychotika untersuchten (327, 326, 328). In den Reviews wurde bei Mosheva et al. von Nebenwirkungen bei bis zu 60 % der Teilnehmenden berichtet (325) und bei De Boer et al. von größtenteils vergleichbaren Nebenwirkungen mit denen in der normalen Bevölkerung (329). In der oben bereits genannten retrospektiven Studie von Dori et

al. (2017) wurden bei 22q11Del-Betroffenen (N=19; Altersspanne 11-41 Jahre) Nebenwirkungen in 60 % (59 % davon mild, 34 % davon schwerwiegend) berichtet (327). Auch Butcher et al. (2015) konnten in ihrer Langzeitbeobachtung mit retrospektivem Design eine ähnliche Anzahl an Nebenwirkungen in beiden ihrer Gruppen (je 20 Patient*innen mit bzw. ohne 22q11Del; Altersspanne 18-46 Jahre) feststellen. Es wurden jedoch fast doppelt so viele schwerwiegende Nebenwirkungen bei 22q11.2Del Patient*innen festgestellt (326).

Insgesamt konnten bei einer Antipsychotikabehandlung also ähnliche bzw. schwerwiegendere UAWs bei 22q11.2-Patient*innen festgestellt werden. Eine umfangreiche Übersicht zu den einzelnen Studien ist in den Evidenztabelle „Psychiatrie Versorgung“ in den Tabellen zu Antipsychotika zu finden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das ernste bis kritische RoB (nach AMSTAR-2 und ROBINS-I) – vor allem bei der limitierten Auswahl der Teilnehmer*innen – sowie die GRADE-Bewertung der Studien sprechen für eine sehr geringe Studienqualität (0). Weil sich die vorkommenden Nebenwirkungen von Antipsychotika in der gefundenen Evidenz bei 22q11.2DS-Patient*innen grundsätzlich nicht von denen bei Patient*innen ohne 22q11.2DS unterscheiden, aber es teilweise häufiger zu schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen kam, wird unter der Abwägung von Kosten und der potentiellen Verhütung von Schaden der Empfehlungsgrad 0 $\Leftrightarrow$ vergeben. Die Empfehlung berücksichtigt auch den Wunsch von Betroffenenvertreter*innen, die auch die kontextualisierte Aufklärung über Studienergebnisse von geringerer Studienqualität befürworten, insbesondere da bei seltenen Erkrankungen Studien von hoher und sehr hoher Qualität regelhaft fehlend sind. Der potenzielle Nutzen der Aufklärung überwiegt möglichen Schaden.

3.10	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: 0 $\Leftrightarrow$	Bei der Aufklärung über eine Behandlung affektiver Erkrankungen, Angst- und Zwangserkrankungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) kann vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletions-syndrom 22q11.2 keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.	
<u>Qualität der Evidenz</u> Klinische Symptomatik Review: sehr niedrig (0) Primärstudie: sehr niedrig (0)	Klinische Symptomatik bei Antidepressiva (327, 325): Evidenztabelle „Psychiatrie Versorgung – Antidepressiva (SSRI)“	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext:

Als Evidenzgrundlage diente eine Primärstudie, die die Wirkung von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) bei schwerer Depression, Angsterkrankung und Zwangserkrankung bei 21 Patient*innen mit 22q11.2Del (Altersspanne 11-38 Jahre, 21.0 ± 8.2 Jahre) untersuchte (327). Eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik konnte

bei Depression bei 70 % der Patient*innen beobachtet werden, Betroffene mit Angststörung zeigten in 57 % der Fälle eine Verbesserung und bei Zwangsstörung in 20 % der Fälle. Die Primärstudie wurde ebenfalls im systematischen Review von Mosheva et al. (325) zitiert. Zusammenfassend zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei 55 % der Teilnehmenden. Eine umfangreiche Übersicht zu der Studie ist in den Evidenztabelle „Psychiatrie Versorgung“ in den Tabellen zu Antidepressiva zu finden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das ernste RoB nach ROBINS-I sowie die limitierte Anzahl der Studien, führten zu einer negativen GRADE-Bewertung und somit zu einer sehr geringen Studienqualität. Deshalb wird aufgrund der geringen Studienqualität und der fehlenden Aussagekraft einer einzelnen Studie ein Empfehlungsgrad von 0 $\Leftrightarrow$ vergeben. Die Gabe der Empfehlung trägt der Abwägung von Nutzen und potentielltem Schaden, welcher durch die Einbeziehung in die Aufklärung gering erscheint, Rechnung und entspricht auch dem Willen der Betroffenenvertretung.

3.11	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: 0 $\Leftrightarrow$	Bei der Aufklärung über eine Behandlung affektiver Erkrankungen, Angst- und Zwangserkrankungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) kann vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletions-syndrom 22q11.2 nicht mit einer erhöhten Rate an unerwünscht auftretenden Wirkungen einherzugehen scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> UAW Primärstudie: sehr niedrig (0)	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Antidepressiva (327): Evidenztabelle „Psychiatrie Versorgung – Antidepressiva“	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext:

Als Evidenzgrundlage diente eine Primärstudie, die die Wirkung und Nebenwirkungen von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs) bei 22q11.2Del-Patient*innen (Altersspanne 11-38 Jahre, 21.0 $\pm$ 8.2 Jahre) mit schwerer Depression, Angststörung und Zwangserkrankung untersuchte (327). Dabei konnten lediglich milde Nebenwirkungen bei 26 % der Teilnehmenden (N=21) festgestellt werden. Laut Dori et al. waren die Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit Antipsychotika oder Antidepressiva bei 22q11.2Del-Patient*innen ähnlich wie die von Patient*innen ohne 22q11.2Del (327).

Eine umfangreiche Übersicht zu der Studie ist in den Evidenztabelle „Psychiatrie Versorgung“ (Versorgung psychische Störungen) in den Tabellen zu Antidepressiva zu finden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das ernste RoB nach ROBINS-I sowie eine fehlende Präzision, da nur eine Studie gefunden werden konnte, sprechen für eine sehr geringe Studienqualität nach GRADE. Deshalb wird ein

Empfehlungsgrad von 0 $\Leftrightarrow$ vergeben. Die Empfehlung trägt der Abwägung von Nutzen und potentielltem Schaden, welcher durch die Einbeziehung in die Aufklärung gering erscheint, Rechnung. Sie entspricht auch dem Willen der Betroffenenvertretung, welche die möglichst breite Information über verfügbare Studien, welche im Bereich der seltenen Erkrankungen regelmäßig weniger hohe Qualitätskriterien (insbesondere Studienanzahl, Stichprobengröße) erfüllen als bei häufigen Erkrankungen, befürwortet.

3.12	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: B $\uparrow$	Bei der Aufklärung über eine Behandlung von AD(H)S mit Psychostimulanzien sollte vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndrom 22q11.2 keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Klinische Symptomatik Review: sehr niedrig ($\oplus$) Primärstudien: sehr niedrig (0)	Klinische Symptomatik bei Psychostimulanzien (325, 330–333): Evidenztabelle „Psychiatrie Versorgung – Psychostimulanzien“	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext:

Als Evidenzgrundlage dienten ein systematisches Review (325), sowie vier Primärstudien (von denen zwei im Review eingeschlossen wurden), die die Wirkungen von Psychostimulanzien bei Patient*innen mit 22q11Del untersuchten (330–333). In allen Studien zeigte sich eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptomatik. In dem systematischen Review wurden zwei Studien mit insgesamt 46 22q11.2Del-Betroffenen untersucht. Zur Medikation bei ADHS-Patient*innen wurde hier Methylphenidat eingesetzt. In der einen Studie wurden 0.3 mg/kg mit einer Durchschnittsdosis von 9.4 ± 5.2 mg/Tag verabreicht (333). Die andere untersuchte Studie verwendete 0.5 mg/kg Methylphenidat mit einer Durchschnittsdosis von 15.7 ± 5.6 mg/Tag (332). Dabei konnte eine Reduktion der ADHS-Symptomatik in 75 % (333) und 40 % (332) festgestellt werden. Zwei weitere Primärstudien untersuchten die Wirkung von Stimulantien bei 22q11.2Del-Betroffenen mit ADHS sowie einer Kontrollgruppe mit ADHS: Basel et al. (330) untersuchten dafür 79 Personen in einer Experimental- (N=44) und einer Kontrollgruppe (N=35), um festzustellen, ob sich die Wirkung von Stimulantien auf ADHS bei 22q11.2Del-Betroffenen mit ADHS vs. nicht Betroffenen mit ADHS unterscheidet. Dafür wurden niedrige Dosen verschrieben (Ritalin-IR-Äquivalente von 0,3 mg/kg/Dosis), wobei es zu einer Erhöhung der Dosis bis zur Verbesserung der Symptomatik bzw. dem Auftreten von Nebenwirkungen kam. Als Ergebnis wurde eine höhere klinische Verbesserung der ADHS-Symptomatik bei der 22q11.2Del Gruppe (61 %) im Vergleich zur ADHS Gruppe (40 %) beobachtet (330). Auch Maeder et al. (331) untersuchten 23 22q11.2Del-Patient*innen mit einer Experimental- (N=13

mit ADHS + Medikation) und Kontrollgruppe (N=9 mit ADHS ohne Medikation). Als Medikament wurde hier Methylphenidat verwendet, wobei 0,7 mg/kg/Tag verwendet wurde. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Symptomatik in der Experimentalgruppe (331). Zusammengefasst zeigte sich eine Verbesserung der ADHS-Symptomatik, welche schon durch eine niedrigere Menge (0,3-0,5mg/kg) sichtbar war im Vergleich zur regulären Dosis (1mg/kg) bei ADHS. Eine umfangreiche Übersicht zu den Studien ist in den Evidenztabellen „Psychiatrie Versorgung“ in den Tabellen zu Psychostimulanzien zu finden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Trotz der niedrigen Studienqualität nach GRADE und des kritischen RoB (nach AMSTAR-2 und ROBINS-I) – vor allem bei der Messung der Endpunkte – wird aufgrund der einheitlichen Ergebnisse ein Evidenzgrad von B ↑ vergeben, da eine Verbesserung der klinischen Symptomatik bei AD(H)S Patient*innen erwartbar zu einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität sowie einer Verhinderung von negativen Auswirkungen der Erkrankung und Folgemorbidität beiträgt. Der Nutzen der Empfehlung überwiegt somit potenzielle Schäden.

3.13	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: 0 ⇔	Bei der Aufklärung über eine Behandlung von AD(H)S mit Psychostimulanzien kann vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand beim Vorliegen des Deletionssyndrom 22q11.2 möglicherweise mit dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen bereits bei niedrigeren Dosen zu rechnen ist, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> UAW Review: sehr niedrig (⊕) Primärstudien: sehr niedrig (0)	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Psychostimulantien (325, 330–333): Evidenztabellen „Psychiatrie Versorgung – Psychostimulantien“	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext:

Als Evidenzgrundlage dienten das oben bereits beschriebene systematische Review (325) sowie die vier Primärstudien, die die Nebenwirkungen von Psychostimulanzien untersuchten (330–333). Basel et al. stellten in ihrer retrospektiven Studie – bei einer Behandlung mit Stimulantien bei ADHS – keine signifikanten Unterschiede der Nebenwirkungen bei 22q11.2Del-Betroffene vs. Nichtbetroffene fest, lediglich eine Apathie zeigte ein größerer Anteil bei ADHS-Patient*innen mit 22q11.2Del (20,5 % vs. 6,6 %, jedoch nicht signifikant nach der Bonferroni-Korrektur) (330). 67,8 % der Behandlungen wurden abgebrochen aufgrund von Ineffektivität oder Nebenwirkungen, wobei sich hierbei die Raten bei den beiden Gruppen nicht unterschieden. Maeder et al. stellten in ihrer klinischen Studie bei 94 % der Patient*innen mind. eine Nebenwirkung und bei 69 % der Patient*innen im Laufe der 13-tägigen Beobachtung

tung Nebenwirkungen fest, wobei die meisten Nebenwirkungen mild waren und lediglich signifikante Schlafstörungen an allen drei Messzeitpunkten festgestellt wurden (331). Auch bei Green et al. konnten bei allen Patient*innen (N=34; Altersspanne 5-20 Jahre) mit Medikation mindestens eine Nebenwirkung festgestellt werden (332). Auch bei Gothelf et al. traten bei 92% aller Teilnehmer*innen (N=12) einzelne Nebenwirkungen auf wie z.B. wenig Appetit (333). In den letzten drei beschriebenen Studien kam es jedoch in keinem Fall zu einem Behandlungsabbruch (331–333).

Eine umfangreiche Übersicht zu den Studien und den Ergebnissen ist in den Evidenztabelle „Psychiatrie Versorgung“ in den Tabellen zu Psychostimulanzien zu finden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Aufgrund der grundsätzlich niedrigen Zahl an Studienteilnehmenden (fehlende Präzision), des kritischen RoBs und inkonsistenter Ergebnisse, resultierte eine sehr niedrige Studienqualität nach GRADE. Aus diesem Grund wird ein Empfehlungsgrad von 0 ⇔ vergeben. Die Formulierung der Empfehlung trägt der Abwägung von Nutzen und potentiellern Schaden, welcher durch die Einbeziehung in die Aufklärung gering erscheint, Rechnung. Sie entspricht auch dem Willen der Betroffenenvertretung, welche die möglichst breite Information über verfügbare Studien, welche im Bereich der seltenen Erkrankungen regelhaft weniger hohe Qualitätskriterien (insbesondere Studienanzahl, Stichprobengröße) erfüllen als bei häufigen Erkrankungen, befürwortet.

Hinweis:

Es wurde keine Literatur zur Behandlung mit Antidepressiva, Antipsychotika oder Psychostimulantien bei 22q11.2Dup gefunden. Aus diesem Grund konnten keine Empfehlungen formuliert werden.

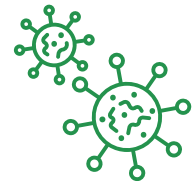
3.14	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 kann bei der Eindosierung eines Psychopharmakons ein Ansatz nach dem Motto „starte niedrig, steigere langsam“ („start low, go slow“) erfolgen.	
Grundlage	<u>Leitlinienadoption:</u> Updated Guidelines (23): [„The main caveat is attention to both existing comorbidities and risks in 22q11.2DS. Thus, careful monitoring and management strategies for anticipated side effects are needed. Patients may benefit from a “start low, go slow” approach to medication dosing.”]	
	Konsensstärke: 10/10, 100 %	

Hintergrundtext:

In den Updated clinical practice recommendations zum Management von Erwachsenen mit 22q11.2Del wird die Relevanz des Ansatzes „Starte niedrig, steigere langsam“ betont (23). Es kann davon ausgegangen werden, dass dies ebenfalls für das Duplikationssyndrom 22q11.2 gilt. Die Empfehlung wurde daher im Expertenskonsens formuliert.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Das langsame Vorgehen kann, bis auf Fälle in denen bei hochakuter Symptomatik dies nicht möglich ist, das Auftreten von unerwünschten Wirkungen (insbesondere durch zu hohe Dosierungen) vorbeugen. Der Nutzen der Empfehlung überwiegt somit möglichen Schäden. Da insgesamt jedoch eine niedrige Evidenz vorliegt, wird die Empfehlung dem Grad 0 entsprechend gegeben.



5.6.3 Immunologie, Hämatologie und Onkologie

Das folgende Kapitel behandelt die Frage, welche Interventionen nach Diagnosestellung immunologischer und hämatologischer Auffälligkeiten durchgeführt werden sollen.

4.4	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen immunologischer oder hämatologischer Störungen eine Versorgung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Entsprechend der Evidenz in den jeweiligen Empfehlungen	<u>Leitlinienadoption:</u> Keine Evidenz gefunden, die auf eine abweichende Behandlung hindeutet (siehe Evidenztabelle „Immunologie Versorgung“) <u>Übersichtstabelle „Leitlinien Immunologie“</u> - Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose (024-012) - Empfehlungen für die Versorgung von Kindern mit schweren T-Zellulären Immundefekten unter Berücksichtigung organisatorischer und struktureller Voraussetzungen (angemeldet, 189-002) - Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes (PID) (024-012) - Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen (189-001) - Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter (086-001) - Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen – Thrombozytopathien (086-003) - Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (027-020) - Management der frühen rheumatoiden Arthritis (060-002) - Diagnostik und Therapie der Vitiligo (013-093) - Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (013-094) - Fachärztliche Diagnostik und Therapie von Asthma (020-009) - Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien (061-031) - Colitis ulcerosa (021-009)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrundtext:

Es wurde keine Evidenz gefunden, die auf eine zu den verfügbaren bestehenden Leitlinien abweichende Behandlung hindeutet (siehe Evidenztabelle zu Immunologie Versorgung). Zur Behandlung der einzelnen immunologischen und hämatologischen Störungen bei 22q11.2DS wird somit auf die bestehenden Leitlinien im AWMF-Register verwiesen. Hierbei sind folgende Leitlinien vorhanden: Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose (024-012) (334), Empfehlungen für die Versorgung von Kindern mit schweren T-Zellulären Immundefekten unter Berücksichtigung organisatorischer und struktureller Voraussetzungen (angemeldet, 189-002), Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes (PID) (024-012) (335), Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen (189-001) (336), Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter (086-001) (214), Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen – Thrombozytopathien (086-003) (337), Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (027-020) (215), Management der frühen rheumatoiden Arthritis (060-002) (216), Diagnostik und Therapie der Vitiligo (013-093) (217), Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (013-094) (219), Fachärztliche Diagnostik und Therapie von Asthma (020-009) (211), Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien (061-031) (210) sowie Colitis ulcerosa (021-009) (338).

In den "Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development" werden außerdem immunologische Behandlungsmöglichkeiten bei 22q11.2Del aufgezeigt (206).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Da keine Literatur zu einer abweichenden Behandlung gefunden wurde, konnte keine Evidenzbewertung nach GRADE vorgenommen werden. Da Leitlinien im AWMF-Register nach einer vorgegebenen Methodik erarbeitet werden, weisen sie eine hohe Qualität auf und erläutern die bestmögliche Behandlung. Aus diesem Grund ist die Empfehlung mit einem Empfehlungsgrad A vergeben.

4.5	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollen Impfungen mit Totimpfstoffen gemäß STIKO-Impfempfehlungen durchgeführt werden.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Wirkung der Grippeimpfung: Sehr niedrig (0)	(218) <u>Evidenztabelle zu:</u> Immunologie Versorgung Wirkung der Grippeimpfung (218) <u>Expertenbeigesteuerte Literatur:</u> (339)	
	Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrundtext:

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat eine Expertengruppe unter Einbindung von STIKO-Mitgliedern und Vertreter*innen unterschiedlicher Fachgesellschaften etabliert und in

einem Grundlagenpapier Anwendungshinweise für Impfungen bei Patient*innen mit Immundefizienz bzw. unter Immunsuppression formuliert (340). Zusätzlich wurden Anwendungshinweise zum Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektionen erarbeitet (339). Eine Übersicht zu Empfehlungen der STIKO ist auf der Homepage des Robert-Koch-Instituts zu finden: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/STIKO_Weitere/Tabelle_Immundefizienz.html (341). Es gibt keinen Anhalt dazu, von den STIKO-Empfehlungen bei Personen mit 22q11.2DS, die in den Anwendungshinweisen aufgeführt sind, abzuweichen.

In der systematischen Literaturrecherche wurde eine Primärstudie gefunden, die die Wirkung einer inaktivierten Grippeimpfung bei 35 Personen mit 22q11.2Del (n=15 Kinder (1-3 Jahre), n=20 Erwachsene (15-40 Jahre)) untersuchte. Die Kontrollgruppe bildeten n=19 gesunde Kinder sowie n=13 gesunde Erwachsene. Die immunologischen Parameter wurden außerdem gemessen. Hinsichtlich der Häufigkeit von Respondern (d.h. Personen, die einen 4fachen Titeranstieg von 1 der 3 Serotypen aufweisen) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Erwachsenen mit 22q11.2Del und der Kontrollgruppe. In allen Gruppen konnte ein Zuwachs des geometrischen Durchschnittstiters (Vor-Nach der Impfung) beobachtet werden. Bei der B-Zell-Antwort war kein signifikanter Anstieg bei Kinder und Erwachsene der Gedächtnis-B-Zellen nach der Impfung beobachtbar (218).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die eingeschlossene Primärstudie zeigte ein ernsthaftes Risk of Bias anhand des ROBINS-I-Tool an. Nach GRADE war die Studienqualität für den Endpunkt „Wirkung der Grippeimpfung“ sehr niedrig, da nur eine Studie eingeschlossen werden konnte und ein hohes Risk of Bias gegeben war. Aufgrund dessen wurde die expertenbeigesteuerte Literatur mit herangezogen, die die offiziellen STIKO-Empfehlungen darstellt. Aufgrund der Relevanz der Impfungen für die Verhinderung von Folgemorbidität wurde der Empfehlungsgrad A vergeben. Der Nutzen überwiegt dabei bei der ressourcenschonenden und in der Regel gut verträglichen Intervention den möglichen Schaden.

4.6	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte vor Lebendimpfungen eine qualifizierte immunologische Evaluation und Beratung eingeholt werden. Nach der immunologischen Abklärung bei Erstdiagnose sollten von qualifizierter immunologischer Seite Empfehlungen zu Impfungen gegeben werden. Die Evaluation und Beratung sollte durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störungen der Immunität erfolgen.	
Grundlage	(339)	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Die formulierte Empfehlung wurde im Expertenkonsens formuliert. Als Grundlage diente die Literatur von Ehl et al., die Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen gibt (339). Hierbei wird auf die Bedeutung der Beratung über Nutzen und Risiken vor Lebendimpfungen hingewiesen. Zudem wird ein Vorgehen bei Einzelfallentscheidungen aufgezeigt (339).

Ergänzend können hierzu die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche dienen:

Die systematische Literaturrecherche fand zwei Studien, die die T-Zellzahl vor der Gabe einer Lebendimpfung bestimmte. In der Studie von Berkhout et al. wurden 134 Patient*innen mit 22q11.2Del und unterschiedlicher CD4 Zellzahl eingeschlossen (342). Bei 2/102 (25 %) wurden T-Zellen vor der ersten MMR Dosis gemessen, bei 28/96 (29 %) vor der zweiten MMR Dosis und bei 27/82 (33 %) vor der Varizellen-Impfung (342). Die zweite Studie wird aufgrund der geringen Relevanz hier nicht aufgelistet, da nur der CD4 Anteil und nicht die immunologisch entscheidende absolute CD4 Zahl berichtet wurde.

Fünf Studien untersuchten unerwünscht auftretende Wirkungen (UAW) nach Lebendimpfungen bei Patient*innen mit 22q11.2Del (342–346). Die Studie von McGregor et al. fand keine UAW bei 42 Patient*innen mit 22q11.2Del nach der Dosis einer Rotavirus-Impfung. Keine der Patient*innen hatten eine ausgeprägte T Zelldefizienz – bei 40 von 42 Patienten war die T Zellzahl > 500/µl (346). Die Studie von Berkhout et al. (342) konnte ebenfalls keine UAW beobachten. 134 Patient*innen mit 22q11.2Del waren Teil der Studie und erhielten eine Lebendimpfung (MMR Dosis 1, MMR Dosis 2, Varizella-Impfung) (342). In der Studie von Hofstetter et al. wurden UAW bei 44 Personen mit 22q11.2Del von 175 Empfänger von Lebendimpfungen beobachtet (343). Die meisten UAW waren schwach (Mittelohrentzündung, Infektionen der oberen Atemwege), einzelne ernst (Lungenentzündung (4), Bronchospasmus (4), Anaphylaxie (1) und Thrombozytopenie (1)) (343). Milde bzw. keine schwerwiegenden UAW wurden auch in der Studie von Azzari et al. berichtet, in der 14 Patient*innen mit 22q11.2Del eine Lebendimpfung (Mumps-Masern-Röteln) erhielten (344). Ähnliche Ergebnisse berichtete Perez et al. (345). In der Studie erhielten 59 Patient*innen mit 22q11.2Del eine Lebendimpfung (Varizellen-Impfung, Mumps-Masern-Röteln). UAW wurden bei 9 % mit Varizellen-Impfung und milde UAW wurden bei 23 % mit MMR-Impfung (Fieber, Ausschlag, konstitutionelle Symptome) beobachtet. Schwerwiegende UAW traten keine auf (345).

Weitere Informationen sind in den Evidenztabelle zu „Immunologie Versorgung“ unter folgenden Endpunkten zu finden: Wirkung der Lebendimpfung (343, 344).

Aufgrund der beschriebenen Ergebnisse der Primärstudien zeigt sich die Relevanz der Erhebung der T-Zell-Zahl bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 vor der Verabreichung von Lebendimpfungen, wenn ein T-Zell-Defekt nicht bereits während der immunologischen Abklärung bei Erstdiagnose des Syndroms ausgeschlossen wurde.

Im Falle der Erstdiagnosestellung des Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 im Säuglingsalter empfehlen viele immunologische Zentren die Immunantwort auf die Tetanusimpfung (Monat 2 und 4 gemäß STIKO-Impfempfehlung) zum Ende des ersten Lebensjahres zu bestimmen und abzuwarten, bevor Lebendimpfungen verabreicht werden (Mustillo et al). Nach qualifizierter Gesamtbewertung des immunologischen Zustandes (im Einzelnen unter Berücksichtigung der T Zellzahl, Antikörperproduktion auf Tetanusimpfstoffe, T-Zell-Prolife-

ration nach Mitogen-Stimulation, Infektionsanfälligkeit) können Lebendimpfungen bei fehlenden Hinweisen auf einen schweren T-Zelldefekt gemäß den publizierten Anwendungshinweisen (339) verabreicht werden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Eine Verabreichung einer Lebendimpfung bei einer ausgeprägten T-Zelldefizienz kann letale Folgen haben und ist daher kontraindiziert. Die immunologische Diagnostik zur Testung der T-Zellzahl bzw. T-Zellfunktion ist vergleichsweise wenig belastend und kann durch Ärzt*innen mit immunologischer Spezialisierung mittels einfacher Blutabnahme angeboten werden. Diese sind insbesondere für Patient*innen im Kindes- und Jugendalter flächendeckend verfügbar, sodass die Durchführung der Untersuchung sehr hohe Relevanz für das Leben der betroffenen Person aufweist. Bei Versäumnis können sogar letale Komplikationen auftreten, die Diagnostik kann einen vermeidbaren Schaden abwenden. Es wurde die Empfehlung daher mit dem Evidenzgrad B bewertet.

4.7	Statement	Neu Stand (2025)
	Zu mRNA-basierten Impfungen liegen noch zu wenige Informationen zu Patient*innen mit 22q11.2 Deletions- und Duplikationssyndrom vor.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 11/12, 92 %	

Hintergrundtext:

Zum Zeitpunkt der systematischen Literaturrecherche und Abstimmung der Empfehlung wurde keine Studie zu mRNA-Impfungen bei Patient*innen mit 22q11.2DS gefunden. Das Statement wurde daher im EK formuliert.

Zu einem späteren Zeitpunkt wurde eine Studie mit dem Titel „COVID-19 Severity, Cardiologic Outcome, and Immunogenicity of mRNA Vaccine on Adult Patients With 22q11.2 DS“ (347) veröffentlicht. In dieser monozentrischen Studie wurde der klinische Verlauf einer SARS-CoV-2 Infektion bei 60 erwachsenen Patient*innen mit 22q11.2 DS untersucht. Einer von drei infizierten Patienten starb, bevor eine Impfung verfügbar war. Von den verbliebenen 57 Patienten, wurden 56 Patienten mit mindestens zwei Dosen geimpft. Insgesamt erkrankten weitere 18 von 57 Patienten, diese hatten einen milden Verlauf. Insgesamt ist von einem vergleichbaren Verlauf zur Allgemeinbevölkerung auszugehen, jedoch zeigten niedrigere Lymphozyten und CD4-Zellzahlen vor Infektion ein erhöhtes Risiko an SARS-CoV-2 zu erkranken. Die Impfung wurde in dieser Studie gut vertragen.

4.8	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei Bluttransfusionen bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollten im Säuglingsalter bestrahlte Blutkonserven verwendet werden. Nach der immunologischen Abklärung bei Erstdiagnose sollten von qualifizierter hämatologisch-immunologischer Seite von Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störungen der Immunität Empfehlungen zum Umgang im Falle von Transfusionen gegeben werden.	
Grundlage	<u>Leitlinienadaptation:</u> - Updated Guidelines (23, 4): „Important management tips: Do not transfuse with unirradiated blood products to infants with severely low T cells“] Weitere expertenbeigesteuerte Literatur: - Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (348)	
	Konsensstärke: 12/13, 92 %	

Hintergrundtext:

Die formulierte Empfehlung wurde im Expertenkonsens formuliert. Als Grundlage dienten die updated Guidelines zum Management von Kinder und Erwachsene mit 22q11.2Del (23, 4) welche weiter anhand der expertenbeigesteuerten Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (348) adaptiert wurde. In den Querschnitts-Leitlinien wird die Bestrahlungsnotwendigkeit bei Transfusionen aufgezeigt:

"Alle zellulären Blutkomponenten für Patienten mit angeborener Immundefizienz Patienten mit schweren T-Zell Defektsyndromen (z. B. SCID) haben ein sehr hohes Risiko, eine ta-GvHD zu entwickeln [...]. Auch bei Patienten mit schwächeren Formen angeborener T-Zell-Immundefizienz sind ta-GvHD beschrieben worden [...], insbesondere bei Patienten mit Purin-Nukleosid-Phosphorylase-Defizienz (PNP-Defizienz) [...], Wiskott-Aldrich-Syndrom [...] und DiGeorge-Syndrom [...]. Alle Patienten mit angeborener T-Zell-Immundefizienz oder Verdacht auf angeborene T-Zell-Immundefizienz sollen mit bestrahlten zellulären Blutkomponenten behandelt werden. 1 C +." (348).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Eine Verabreichung eines nicht bestrahlten Blutprodukts bei einer ausgeprägten T-Zelldefizienz kann letale Folgen haben. Die Bestrahlung eines Blutproduktes wird routinemäßig in Blutbanken durchgeführt. Für Patient*innen zeigt die Verabreichung eines bestrahlten Blutprodukts keine Nachteile. Die Indikationsstellung zur Verabreichung eines Blutprodukts im Säuglingsalters ist äußerst selten, sodass in diesen wenigen Fällen bis zur Klärung der T-Zellimmunität diese Maßnahme zu befürworten ist, da ein vermeidbarer Schaden abgewendet werden kann. Es wurde die Empfehlung daher mit dem Evidenzgrad B bewertet.



5.6.4 HNO, MKG, Phoniatrie und Pädaudiologie

Das folgende Kapitel behandelt die Frage, welche Interventionen nach Diagnosestellung der Auffälligkeiten im Bereich HNO, MKG, Phoniatrie und Pädaudiologie durchgeführt werden sollen.

5.6	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen mund-kiefer-gesichtschirurgischer, hals-nasen-ohrenärztlicher und/oder phoniatriisch-pädaudiologischer Störungen eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Entsprechend der Evidenz in den jeweiligen Empfehlungen	<u>Leitlinienadoption:</u> Keine Evidenz gefunden, die auf eine abweichende Behandlung hindeutet (siehe Evidenztabellen „HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie – Versorgung“) <u>Übersichtstabelle „Leitlinien“</u> - “Periphere Hörstörungen im Kindesalter“ (049-010) - “Therapie von Sprachentwicklungsstörungen“ (049-015) - “Diagnostik und Therapie von Störungen der Stimmfunktion (Dysphonien)“ (049-008) - “Formstörungen der inneren und/oder äußeren Nase“ (017-070)	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Da keine Evidenz gefunden werden konnte, die bei Patient*innen mit 22q11.2DS auf eine abweichende Behandlung hindeutet, wird bei Vorliegen mund-kiefer-gesichtschirurgischer, hals-nasen-ohren-ärztlicher und/oder phoniatriisch-pädaudiologischer Störungen auf eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinie im AWMF-Register hingewiesen. Folgende Leitlinien konnten dabei gefunden werden: “Periphere Hörstörungen im Kindesalter“ (049-010) (233), “Therapie von Sprachentwicklungsstörungen“ (049-015) (234), „Diagnostik und Therapie von Störungen der Stimmfunktion (Dysphonien)“ (049-008) (349) und “Formstörungen der inneren und/oder äußeren Nase“ (017-070) (350).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Da keine Literatur zu einer abweichenden Behandlung vorliegt, konnte keine Evidenzbewertung nach GRADE vorgenommen werden. Da Leitlinien im AWMF-Register nach standardisierten methodischen Vorgaben erstellt werden, zeichnen sie sich durch eine hohe Qualität aus und erläutern die bestmögliche Behandlung.

Daher wurde ein Empfehlungsgrad A vergeben.

5.7	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte eine operative Versorgung der velopharyngealen Schlussinsuffizienz erst nach genauer Darstellung/Klärung des zugrundeliegenden morphologisch-funktionellen Problems erfolgen. Dabei sollte eine konservative Beübung einer Operation im Zweifel vorangestellt werden.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Die Empfehlung wurde im Expertenkonsens formuliert. Als Grundlage diente hier die klinische Erfahrung der Expert*innen.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die durchgeführte Evidenzsuche ergab keine eindeutige Grundlage in der Literatur für eine Empfehlung. Die langjährige Erfahrung des von der Betroffenenvertretung „Wir sind 22Q e. V.“ benannten medizinischen Kompetenzzentrums „Sprache“ zeigt jedoch, dass zunächst konservativ durchgeführte Behandlungsansätze häufig schon zu einem zufriedenstellenden Behandlungsergebnis führen können. Eine Operation kann so oft vermieden werden. Eine gezielte Beübung ist nicht invasiv, bereitet Betroffene optimal vor und kann bei bestehender OP-Indikation vermutlich das Behandlungsergebnis verbessern. Der erwartete Nutzen der Priorisierung konservativer Maßnahmen überwiegt somit potenzielle Nachteile einer vorangestellten operativen Intervention.

Eine präzise morphologisch-funktionelle Diagnostik trägt dazu bei, Fehlbehandlungen zu vermeiden und dadurch Ressourcen zu schonen. Diese Vorgehensweise entspricht den Wertvorstellungen der Betroffenenvertretung. Aus diesen Gründen wurde im Expertenkonsens ein Empfehlungsgrad B vergeben.

5.8	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte das Verschlussmuster einer velopharyngealen Schlussinsuffizienz durch transnasale Endoskopie und/oder Videofluoroskopie objektiviert werden. Basierend auf dieser instrumentellen Diagnostik sollte die Indikationsstellung zu einer OP erfolgen und das jeweilige Operationsverfahren hiernach ausgewählt werden.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Die Empfehlung wurde im Expertenkonsens formuliert. Als Grundlage diente hier die klinische Erfahrung der Expert*innen.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die durchgeführte Evidenzsuche ergab keine eindeutige Grundlage in der Literatur für eine Empfehlung. Die langjährige Erfahrung des von der Betroffenenvertretung „Wir sind 22Q e. V.“ benannten Kompetenzzentrums „Sprache“ zeigt jedoch, dass die Wahl des OP-Verfahrens der Patient*innen vom Muster der velopharyngealen Schlussinsuffizienz abhängt. Die individuelle Auswahl des OP-Verfahrens kann das Behandlungsergebnis verbessern und bietet für die Betroffenen einen hohen Nutzen bei geringen möglichen Risiken.

5.9	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: B ↑	Bei Patient*innen mit Deletionssyndrom 22q11.2 mit velopharyngealer Schlussinsuffizienz morphologischer Ursache sollte eine sprechunterstützende Operation durchgeführt werden. Die hierbei gewählte Operationstechnik sollte sich nach dem individuellen Problem richten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Normale Resonanz (alle OP-Verfahren zusammen): moderat ⊕⊕⊕ Normale nasale Emission (alle OP-Verfahren zusammen): moderat ⊕⊕⊕ Verständliches Sprechen (alle OP-Verfahren zusammen): moderat ⊕⊕⊕ Hyponasales Sprechen (alle OP-Verfahren zusammen): moderat ⊕⊕⊕ Erfolg, u. a. Sprachassessment, nasale Resonanz (bei sprechunterstützender “posterior pharyngeal flap“-Operation): sehr niedrig ⊕ Obstruktive Schlafapnoe (alle OP-Verfahren zusammen): moderat ⊕⊕⊕ Komplikationen (alle OP-Verfahren zusammen): sehr niedrig ⊕ Bedarf für weitere Operationen (alle OP-Verfahren zusammen): moderat ⊕⊕⊕	(351) <u>Evidenztabelle zu:</u> HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie -Versorgung „Velopharyngeale Dysfunktion – operative Behandlungen, Systematische Reviews“ Normale Resonanz (alle OP-Verfahren zusammen) (351) Normale nasale Emission (alle OP-Verfahren zusammen) (351) Verständliches Sprechen (alle OP-Verfahren zusammen) (351) Hyponasales Sprechen (alle OP-Verfahren zusammen) (351) Erfolg, u. a. Sprachassessment, nasale Resonanz (bei sprechunterstützender “posterior pharyngeal flap“-Operation) (352) Obstruktive Schlafapnoe (alle OP-Verfahren zusammen) (351) Komplikationen (alle OP-Verfahren zusammen) (352) Bedarf für weitere Operationen (alle OP-Verfahren zusammen) (352, 351) Weitere Endpunkte hinsichtlich einzelner OP-Verfahren siehe Evidenztabelle zu HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie – Versorgung	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Der Empfehlung liegt ein systematisches Review zugrunde, das verschiedene Operationsverfahren bei Patient*innen mit 22q11.2Del und velopharyngealer Dysfunktion untersuchte (351). Insgesamt wurden 26 Studien mit 371 Personen eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigen, dass sprechunterstützende Operationen in der Hälfte der Fälle eine normale Resonanz erzielten (351). Diese sind weitgehend unabhängig vom gewählten Operationsverfahren, darunter Fettinjektion (11 %), Furlow- oder intravelare Veloplastik (18 %), Lappen-Pharyngoplastik (62 %), modifizierte Velopharyngoplastik nach Honig (48 %) und Sphinkter-Pharyngoplastik nach Hynes (44 %). Die Wahl der Methode richtet sich nach der individuell vorliegenden funktionellen und anatomischen Beeinträchtigung.

Eine normale nasale Emission wurde bei etwa der Hälfte der untersuchten 222 Patient*innen mit 22q11.2Del und velopharyngealer Dysfunktion erreicht. Die Erfolgsraten der verschiedenen Verfahren lagen beispielsweise bei 33 % für Fettinjektionen, 36 % für Furlow- oder intravelare Veloplastiken, 50 % für Lappen-Pharyngoplastiken, 51 % für modifizierte Velopharyngoplastik nach Honig und 47 % für Sphinkter-Pharyngoplastik nach Hynes (351).

Ein verständliches Sprechen wurde bei 83 % (75/90) der Patient*innen mit 22q11.2Del und velopharyngealer Dysfunktion erreicht, wobei die Ergebnisse je nach Operationsmethode variierten: Fettinjektion (67 %), Lappen-Pharyngoplastik (89 %), modifizierte Velopharyngoplastik nach Honig (88 %) und Sphinkter-Pharyngoplastik oder Hynes-Verfahren (25 %) (351). Ein systematisches Review von Wagner et al. (2017) mit 13 Studien und insgesamt 300 Patient*innen mit 22q11.2Del und velopharyngealer Insuffizienz ergab, dass die sprechunterstützende „posterior pharyngeal flap“-Operation bei 80 % erfolgreich war. Die Bewertung erfolgte unter anderem anhand der Sprechqualität und der nasalen Resonanz.

Eine obstruktive Schlafapnoe wurde nicht bei Fettinjektion, Furlow- oder intravelarer Veloplastik sowie der modifizierten Velopharyngoplastik nach Honig beobachtet (0 %). Sie trat jedoch in minimalem Umfang nach einer Lappen-Pharyngoplastik (1 %) und der Sphinkter-Pharyngoplastik nach Hynes (2 %) auf. Über alle Operationstechniken hinweg ergab sich eine durchschnittliche Prävalenz von lediglich 1 % (351).

Eine postoperative obstruktive Schlafapnoe stellte sich bei den untersuchten Operationsmethoden zur Behandlung einer velopharyngealen Dysfunktion bei Patient*innen mit 22q11.2Del von sehr geringer klinischer Bedeutung dar (351). So trat eine obstruktive Schlafapnoe nach einer Fettinjektion, Furlow- oder intravelaren Veloplastik und modifizierten Velopharyngoplastik nach Honig nicht auf (0 %). In minimalem Umfang wurde sie jedoch nach einer Lappen-Pharyngoplastik (1 %) und der Pharyngoplastik nach Hynes (2 %) dokumentiert. Die Prävalenz der postoperativen obstruktiven Schlafapnoe über alle Operationstechniken hinweg betrug laut dem systematischen Review von Spruijt et al. (2012a) insgesamt 1 %.

Auch das systematische Review von Wagner et al. (2017) berichtet über obstruktive Schlafapnoe. Diese wird jedoch unter dem Sammelbegriff „Komplikationen“ zusammengefasst, welche durchschnittlich bei 14 % der Patient*innen festgestellt wurden.

Der Bedarf an weiteren Operationen wurde bei 33 % der Patient*innen nach einer Fettinjektion, bei 50 % nach einer Furlow- oder intravelaren Vollplastik, bei 7 % nach einer Lappen-Pharyngoplastik, bei 15 % nach einer modifizierten Velopharyngoplastik nach Honig, bei 13 % nach einer Sphinkter-Pharyngoplastik/Hynes-Verfahren festgestellt. Bei allen Operationstechniken bestand ein Bedarf für weitere Operationen bei durchschnittlich 17 % der Patient*innen

(351). Ein systematisches Review von Wagner et al. (2017) ergab, dass nach einer sprechunterstützenden Operation mittels „posterior pharyngeal flap“ bei durchschnittlich 3 % der Patient*innen weitere Eingriffe erforderlich waren.

Pharyngoplastik bzw. Kombination aus unterschiedlichen Verfahren

Es wurden zwei Studien identifiziert, die Sprechen, Komplikationen und den Bedarf an weiteren Operationen nach einer Pharyngoplastik thematisieren.

In der retrospektiven Studie von Fleming et al. (2021) wurden 142 Personen mit submuköser Gaumenspalte (Altersspanne: 1 Tag–18 Jahre) eingeschlossen. Bei 39 der Patient*innen wurde eine 22q11.2Del diagnostiziert. Von diesen erhielten 35 eine sprechunterstützende Operation mittels Sphinkter-Pharyngoplastik, Furlow-Gaumenplastik, Pharynxtransplantat oder einer Kombination dieser Techniken.

In der zweiten Studie von Bohm et al. (2019) wurden 31 Patient*innen mit 22q11.2Del und velopharyngealer Schlussinsuffizienz eingeschlossen. Bei 11 von ihnen erfolgte eine Kombination aus Furlow-Gaumenplastik und Sphinkter-Pharyngoplastik, bei sieben eine sprechunterstützende Operation des Velopharyngeallappens (pharyngeal flap) und bei den verbleibenden 13 eine Sphinkter-Pharyngoplastik.

Die retrospektive Studie von Fleming et al. (2021) untersuchte die postoperativen Resultate von Sphinkter-Pharyngoplastik, Furlow-Gaumenplastik, Pharynxtransplantat oder einer Kombination dieser Techniken bei Patient*innen mit 22q11.2Del. Diese Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Verfahren hinsichtlich der postoperativen logopädischen Prognose, Hypernasalität und nasalen Emissionen (353).

Die retrospektive Studie von Bohm et al. (2019) zeigte postoperativ eine Verbesserung der Resonanz bei den Patient*innen, die entweder eine kombinierte Furlow-Gaumenplastik und Sphinkter-Pharyngoplastik oder eine sprechunterstützende Operation mit einem pharyngealen Transplantat erhielten, im Vergleich zu jenen, die ausschließlich mittels Sphinkter-Pharyngoplastik behandelt worden waren. Es zeigte sich ein vergleichbarer Bedarf an weiteren Operationen sowohl bei den Patient*innen mit 22q11.2Del als auch in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Komplikationen unterschieden sich die Patient*innen- und die Kontrollgruppe nicht signifikant (354).

Gaumenplastik

In der retrospektiven Studie von Bezuhyly et al. (2012) wurden die Ergebnisse von 78 Personen mit submuköser Gaumenspalte ausgewertet, die entweder eine Furlow-Gaumenplastik oder eine sprechunterstützende Operation mit einem pharyngealen Transplantat erhalten hatten. Darunter waren 23 Patient*innen mit 22q11.2Del (Altersspanne: 4–17,8 Jahre) und 55 Personen ohne (Altersspanne: 2,5–15,1 Jahre). 74 % der Patient*innen mit 22q11.2Del zeigten im Vergleich zu der Gruppe ohne 22q11.2Del (88 %) eine signifikant geringere Resonanz beim Sprechen (355).

Zudem zeigte sich ein Jahr nach der Operation bei Patient*innen mit 22q11.2Del kein Unterschied in der Resonanz zwischen beiden Operationsverfahren. 75 % der Patient*innen mit 22q11.2Del demonstrierten eine normale Resonanz nach einer Furlow-Gaumenplastik, während 73 % der Patient*innen mit 22q11.2Del eine normale Resonanz nach einer sprechunterstützenden Operation mit pharyngealem Transplantat zeigten. Es wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der OP-Verfahren festgestellt. Jedoch dauerte das Erreichen einer normalen Resonanz in der Gruppe mit Patient*innen mit 22q11.2Del signifikant länger als in der Kontrollgruppe (150 Wochen vs. 34 Wochen) (355).

Insgesamt wurden nur wenige Komplikationen bei beiden Operationsverfahren festgestellt. In der Gruppe mit 22q11.2Del entwickelte ein Patient nach einem Pharynxtransplantat postoperativ eine obstruktive Schlafapnoe, die in einer Polysomnographie dokumentiert wurde. Bei einem nicht-syndromalen Patienten kam es nach einer Furlow-Gaumenplastik zu einer Dehiscenz. Weitere mögliche Komplikationen wie anhaltende Hyponasalität, transfusionspflichtige Blutungen oder akute Atemwegobstruktionen traten nicht auf. Der Bedarf an weiteren Operationen nach einer Furlow-Gaumenplastik war bei Patient*innen mit 22q11.2Del mit 17 % (4/23) signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 4 % (2/55) (355).

Modifizierte Velopharyngoplastik nach Honig

Spruijt et al. (2012b) untersuchten in einer retrospektiven Studie die Ergebnisse der modifizierten Velopharyngoplastik nach Honig bei 44 Patient*innen mit 22q11.2Del und velopharyngealer Schlussinsuffizienz (Altersspanne: 3,4–13,9 Jahre) (356).

Postoperativ wurde bei 17 % (4/24) der Patient*innen eine Hyponasalität diagnostiziert, die präoperativ nicht bestand. Von allen Patient*innen profitierten 94 % (34/36) der Patient*innen von dem operativen Eingriff, erkennbar an einer verbesserten Sprechverständlichkeit, während präoperativ nur 25 % (7/28) gut verständlich waren. Zur Beurteilung von Hyponasalität bzw. Sprechverständlichkeit wurden entsprechende Skalen der „Dutch association for cleft and craniofacial anomalies“ verwendet. Da nicht alle Parameter bei allen Patient*innen erfasst wurden, variieren die zugrundeliegenden Populationen (356).

Aberrante Gefäßverläufe im pharyngealen Bereich als operative Komplikationsquelle

Patient*innen mit 22q11.2Del können aberrante Gefäßverläufe im Bereich der Rachenhinterwand aufweisen, die sich durch palpable oder visuell darstellbare Gefäßpulsationen manifestieren. Diese vaskulären Anomalien sind insbesondere bei chirurgischen Eingriffen im Pharynxbereich von hoher Relevanz, da sie bei fehlender Kenntnis der behandelnden Chirurg*innen das Risiko für Blutungen erheblich erhöhen.

Ysunza et al. (2003) untersuchten in ihrer retrospektiven Studie die Ergebnisse von Nasopharyngoskopen, die an 40 Personen mit velopharyngealer Schlussinsuffizienz durchgeführt worden waren. Davon wiesen 20 Patient*innen 22q11.2Del auf (Altersspanne: 5 Jahre 9 Monate – 11 Jahre 10 Monate). Bei 85 % (17/20) der Patient*innen mit 22q11.2Del wurden Pulsationen an der hinteren Pharynxwand beobachtet, in der Kontrollgruppe hingegen keine (357).

Auch Mehendale & Sommerlad (2004) thematisierten in einem prospektiven Studiendesign aberrante Gefäßverläufe im pharyngealen Bereich. Hierfür untersuchten sie manche der 43 Personen mit 22q11.2Del (Altersspanne: 3,3–14,9 Jahre) mit einer Nasopharyngoskopie vor Durchführung einer Pharyngoplastik nach Hynes. Dabei zeigte sich in den auswertbaren präoperativen Nasopharyngoskopen eine Gefäßpulsation bei 12,5 % (3/24) der Untersuchten, hingegen bei 11,6 % (5/43) intraoperativ. Zudem wurde bei 16,3 % (7/43) der Patient*innen, die eine Revisions-Operation (Hynes-Revision) erhielten, eine Gefäßpulsation nachgewiesen (358). Dies unterstreicht die Relevanz einer sorgfältigen präoperativen Diagnostik, um mögliche Komplikationen zu vermeiden.

Eine detaillierte Übersicht aller OP-Techniken sowie deren Ergebnisse ist in den Evidenztabelle „HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie – Versorgung“ zu finden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die Endpunkte „Normale Resonanz bei allen OP-Techniken zusammen“, „Normale nasale Emission bei allen OP-Techniken zusammen“, „Obstruktive Schlafapnoe bei allen OP-Verfahren zusammen“ sowie „Bedarf für weitere Operationen bei allen OP-Verfahren zusammen“ wurden nach GRADE mit einer moderaten ($\oplus\oplus\oplus$) Studienqualität bewertet. Das eingeschlossene systematische Review wies laut AMSTAR 2 eine kritisch niedrige Qualität auf, überzeugte jedoch durch eine umfassende Suchstrategie sowie eine sorgfältige Bewertung des Verzerrungsrisikos (RoB-Assessment) der eingeschlossenen Studien. Die Endpunkte „Erfolg, u. a. Sprachassessment, nasale Resonanz“ sowie „Komplikationen“ wurden hingegen mit einer sehr niedrigen Studienqualität bewertet. Diese Einstufung ergab sich aus der geringen methodischen Qualität der eingeschlossenen Reviews laut AMSTAR 2, dem Fehlen von Vergleichsgruppen sowie der uneinheitlichen oder unzureichend dokumentierten Erfassung der Endpunkte. Die gezielte Auswahl der OP-Technik kann die Therapieergebnisse erheblich verbessern und trägt zur individualisierten Medizin bei, indem sie auf die spezifischen Bedürfnisse der Patient*innen eingeht. Eine Überbehandlung ist nicht zu erwarten, da der Nutzen der Intervention im individuellen Fall die potenziellen Risiken überwiegt. Zudem werden mögliche Komplikationen durch die an das jeweilige Problem angepasste Auswahl des Verfahrens weiter reduziert.

Angesichts der teilweise moderaten Studienqualität, des Einschlusses zweier systematischer Reviews sowie der hohen Relevanz für die Patient*innen wurde ein Empfehlungsgrad B vergeben.

5.10	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei Patient*innen mit Duplikationssyndrom 22q11.2 mit velopharyngealer Schlussinsuffizienz morphologischer Ursache sollte eine sprechunterstützende Operation durchgeführt werden. Die hierbei gewählte Operationstechnik sollte sich nach dem individuellen Problem richten. Insgesamt besteht hier jedoch noch deutlicher Forschungsbedarf.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Weil für 22q11.2Dup keine Evidenz zur Versorgung bei velopharyngealer Schlussinsuffizienz morphologischer Ursache gefunden werden konnte, wird aufgrund der engen Verwandtschaft der Syndrome auf die Evidenz zum Deletionssyndrom verwiesen. Es besteht ein hoher Bedarf für weiterführende Forschung.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Aufgrund der zu erwartenden möglichen Symptomüberschneidungen zwischen dem Duplikations- und Deletionssyndrom wird die Empfehlung 5.10 auch auf das Duplikationssyndrom angewendet. Die Begründung der Empfehlung entspricht der für das Deletionssyndrom. Insgesamt besteht zum Duplikationssyndrom noch ein deutlicher Forschungsbedarf. Aus diesem Grund wurde ein Empfehlungsgrad B vergeben.

5.11	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 mit velopharyngealer Schlussinsuffizienz funktioneller Ursache kann eine sprechunterstützende Operation durchgeführt werden, wenn sich konservativ keine Therapiefortschritte erzielen lassen. Die hierbei gewählte Operationstechnik sollte sich nach dem individuellen Problem richten.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Obwohl für die velopharyngeale Schlussinsuffizienz funktioneller Ursache bei 22q11.2DS keine Evidenz gefunden werden konnte, wird aufgrund des Expertenkonsenses auf die Evidenz zur velopharyngealen Schlussinsuffizienz morphologischer Ursache bei 22q11.2Del verwiesen.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Die Evidenzsuche ergab keine eindeutige Grundlage für eine Empfehlung. Die langjährige klinische Erfahrung, insbesondere aus dem von der Betroffenenvertretung „Wir sind 22Q e. V.“ benannten medizinischen Kompetenzzentrum „Sprache“, zeigt jedoch, dass eine sprechunterstützende Operation in Fällen ohne konservative Therapiefortschritte zu einer Verbesserung führen kann.

Die Begründung der Empfehlung entspricht dabei derjenigen zur sprechunterstützenden Operation (5.10).

Aufgrund der Evidenzlage wurde ein Empfehlungsgrad 0 bzw. B vergeben.

5.12	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Die Möglichkeit eines aberranten Gefäßverlaufs im Bereich der prävertebralen Halsgefäße mit daraus möglicherweise resultierender Inoperabilität soll bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 von Behandelnden vor einer sprechunterstützenden Operation berücksichtigt (Palpation der Rachenhinterwand, ggf. Nasopharyngoskopie und/oder bildgebende Darstellung der prävertebralen Halsgefäßsituation) und in die Aufklärung einbezogen werden.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrundtext:

Patient*innen mit Deletions- oder Duplikationssyndrom 22q11.2 können abweichende Gefäßverläufe im Bereich der prävertebralen Halsgefäße aufweisen. Diese Gefäßanomalien sind von hoher Relevanz für geplante sprechunterstützende Operationen, da ein nicht erkannter aberranter Gefäßverlauf das Risiko schwerwiegender Blutungen erheblich erhöht und die Durchführung des Eingriffs möglicherweise verbietet. Die sorgfältige präoperative Diagnostik

mittels Nasopharyngoskopie und die intraoperative Palpation der Rachenhinterwand tragen wesentlich zur Risikominimierung bei und erhöhen die Sicherheit für Patient*innen. Eine Nutzen-Schaden-Abwägung zeigt, dass der Nutzen einer präzisen Diagnostik in einer deutlichen Reduktion des Blutungsrisikos und einer verbesserten Operationsplanung besteht, während das Unterlassen einer genauen Untersuchung ein erhebliches Risiko für intraoperative Komplikationen, einschließlich massiver Blutungen und damit verbundener potenziell lebensbedrohlicher Zustände, birgt. Es ist daher essenziell, dass diese möglichen Gefäßanomalien sorgfältig abgeklärt und die damit verbundenen Risiken im Rahmen der Aufklärung besprochen werden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Im Hintergrundtext wird ausführlich die Nutzen-Schaden-Abwägung dargestellt. Da die Komplikation lebensbedrohlich sein kann, überwiegt der Nutzen der Vorsichtsmaßnahme. Aus diesen Gründen wurde ein Empfehlungsgrad A im Expertenkonsens vergeben.

5.13	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 soll die Indikation für eine Adenotomie sehr streng gestellt werden, da diese eine Hypernasalität irreversibel verschlechtern oder verursachen kann. Konservative Maßnahmen wie z. B. kortikoidhaltige Nasensprays sind einer operativen Versorgung grundsätzlich vorzuziehen. Bei zwingender Indikation sollte eine laterale Adenotomie zur Freilegung der Tubenostien in Erwägung gezogen werden.	
Grundlage	-	
	Konsensstärke: 12/12, 100 %	

Hintergrundtext:

Bei Patient*innen mit 22q11.2DS besteht häufig eine Abflachung der Schädelbasis, die einen erweiterten pharyngealen Raum zur Folge hat. Diese anatomische Variation bildet eine wesentliche morphologische Grundlage für die velopharyngeale Schlussinsuffizienz. Denn durch den erweiterten pharyngealen Raum kann der Nasenrachenraum während der Artikulation nicht mehr vollständig abgedichtet werden (velopharyngeale Schlussinsuffizienz). Daraus resultiert eine Hypernasalität und ggf. eine reduzierte Sprechverständlichkeit.

Aufgrund dieser anatomischen Besonderheit sollten chirurgische Eingriffe im Pharynxbereich mit besonderer Vorsicht erwogen werden. Eine Adenotomie, die vollständige Entfernung der Rachenmandeln, kann den erweiterten pharyngealen Raum zusätzlich vergrößern und damit die bereits eingeschränkte Funktion des velopharyngealen Verschlusses weiter kompromittieren. Dies kann die Voraussetzungen für einen suffizienten Verschluss weiter verschlechtern, was in einer irreversiblen Hypernasalität münden oder auch eine solche verursachen kann.

Die Indikation zur Adenotomie bei Patient*innen mit 22q11.2DS sollte daher äußerst restriktiv gestellt werden und erfordert eine sorgfältige präoperative Diagnostik, um das Risiko für postoperative velopharyngeale Dysfunktionen zu minimieren.

Alternativ zu einer vollständigen Adenotomie sollten zunächst konservative Therapieoptionen, wie der Einsatz von kortikoidhaltigen Nasensprays, bevorzugt werden. Diese medikamentöse Therapie kann helfen, die Adenoide zu verkleinern und entzündliche Prozesse zu reduzieren, ohne die anatomischen Strukturen zu beeinflussen, die für einen suffizienten velopharyngealen Verschluss notwendig sind. Sollte dennoch ein operativer Eingriff erforderlich sein, ist eine laterale Adenotomie zu favorisieren, bei der die Adenoide nur teilweise entfernt werden, um eine möglichst geringe Beeinträchtigung der velopharyngealen Funktion zu gewährleisten. Eine detaillierte Nutzen-Risiko-Analyse ist bei dieser Patient*innengruppe zwingend erforderlich. Der potenzielle Nutzen der verbesserten Nasenatmung sowie der Mittelohrbelüftung durch eine Adenotomie muss gegenüber dem erhöhten Risiko einer irreversiblen Verschlechterung der velopharyngealen Funktion kritisch abgewogen werden.

Eine umfassende präoperative Aufklärung der Patient*innen und ihrer Angehörigen über die spezifischen Risiken (postoperative Hypernasalität, Sprechunverständlichkeit) einer Adenotomie ist daher unabdingbar, um eine fundierte Entscheidungsfindung zu ermöglichen.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Im Hintergrundtext wurden bereits Nutzen und Schaden für die Patient*innen abgewägt und ausführlich beschrieben. Die Umsetzung der Empfehlung wird zu einer deutlichen Senkung von vermeidbarer Morbidität (i. e. Beeinträchtigungen der Sprechverständlichkeit und Artikulation mit daraus folgenden Teilhabemöglichkeiten) führen. Der zu erwartende Schaden ist dabei in den meisten Fällen, insbesondere unter konsequenter Ausschöpfung der konservativen Therapien, als geringer gegenüber dem Risiko einer Verschlechterung der Sprechverständlichkeit anzusehen und ist damit geringer als der Nutzen. Dies entspricht auch den Wertvorstellungen der Betroffenenvertretung. Eine Ressourcenersparnis ist durch die Vermeidung von Folgemorbidität zu erwarten.

Aus diesen Gründen wurde ein Empfehlungsgrad A bzw. B in der Empfehlung vergeben.



5.6.5 Orthopädie

Das folgende Kapitel behandelt die Frage, welche Interventionen nach Diagnosestellung orthopädischer Auffälligkeiten durchgeführt werden sollen.

6.6	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Grundsätzlich sollen Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen muskuloskelettaler Anomalien eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Entsprechend der Evidenz in den jeweiligen Empfehlungen	<u>Leitlinienadoption:</u> Keine Evidenz gefunden, die auf eine abweichende Behandlung hindeutet. <u>Übersichtstabelle „Leitlinien Orthopädie“</u> - Adoleszente Idiopathische Skoliose (151-002) - Patellaluxation (187-027) - Kindlicher Knick-Senkfuß (187-053) - Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (027-020) - Kleinwuchs (174-004)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

Hintergrundtext:

In der systematischen Literaturrecherche wurden keine Primärstudien zur orthopädischen Versorgung bei Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 gefunden.

Die Behandlung von muskuloskelettalen Anomalien soll somit nach den vorliegenden Leitlinien im AWMF-Register durchgeführt werden. Folgende Leitlinien sind hierbei von Relevanz: Adoleszente Idiopathische Skoliose (151-002) (245), Patellaluxation (187-027) (359), Kindlicher Knick-Senkfuß (187-053) (251), Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (027-020) (215) sowie Kleinwuchs (174-004) (360).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Da keine Literatur zu einer abweichenden Behandlung gefunden wurde, konnte keine Evidenzbewertung nach GRADE vorgenommen werden.

Die Leitlinien im AWMF-Register weisen jedoch eine hohe Evidenzqualität auf. Aus diesem Grund wurde der Empfehlungsgrad A vergeben.



5.6.6 Neuropädiatrie, Epileptologie, Wachstum und Entwicklung

Das folgende Kapitel behandelt die Frage, welche Interventionen nach Diagnosestellung von Auffälligkeiten im Bereich Wachstum und Entwicklung durchgeführt werden sollen.

7.11	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Grundsätzlich sollen Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen von Wachstums- und Entwicklungsstörungen sowie neurologischen Erkrankungen eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Entsprechend der Evidenz in den jeweiligen Empfehlungen	<u>Leitlinienadoption:</u> Keine Evidenz gefunden, die auf eine abweichende Behandlung hindeutet. <u>Übersichtstabelle „Leitlinien Wachstum und Entwicklung“</u> - Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter (040-041) (361) - Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter (030-041) (362) - Kleinwuchs (174-004) (360) - Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter (050-002) (363) - Adipositas – Prävention und Therapie der Adipositas (050-001) (364) - Therapie von Sprachentwicklungsstörungen (049-015) (234) - Definition, Diagnostik, Behandlung und psychosoziale Aspekte bei umschriebenen Entwicklungsstörungen motorischer Funktionen (022-017) (272) - Intelligenzminderung (028-042) (30)	
	Konsensstärke: 13/13, 100 %	

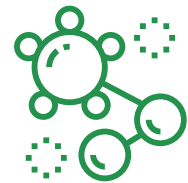
Hintergrundtext:

In der systematischen Literaturrecherche wurden acht Leitlinien gefunden, die zur Behandlung bei Vorliegen von Wachstums- und Entwicklungsstörungen oder neurologischen Erkrankungen bei 22q11.2DS-Patient*innen zu Rate gezogen werden können, da keine Evidenz gefunden werden konnte, die auf eine abweichende Behandlung hindeutet. Folgende Leitlinien zu „Wachstum und Entwicklung“ wurden gefunden: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter (040-041) (361), Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter (030-041) (362), Kleinwuchs (174-004) (360), Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter (050-002) (363), Adipositas – Prävention und Therapie der Adipositas (050-001) (364), Therapie von Sprachentwicklungsstörungen (049-015) (234), Definition,

Diagnostik, Behandlung und psychosoziale Aspekte bei umschriebenen Entwicklungsstörungen motorischer Funktionen (022-017) (272) und Intelligenzminderung (028-042) (30).

Begründung des Empfehlungsgrades:

Da keine Literatur zu einer abweichenden Behandlung gefunden wurde, konnte keine Evidenzbewertung nach GRADE vorgenommen werden. Da Leitlinien im AWMF-Register nach einer vorgegebenen Methodik erarbeitet werden, weisen sie eine hohe Qualität auf und erläutern die bestmögliche Behandlung. Aus diesem Grund ist die Empfehlung mit einem Empfehlungsgrad A vergeben.



5.6.7 Endokrinologie

Das folgende Kapitel behandelt die Frage, welche Interventionen nach Diagnosestellung endokrinologischer Auffälligkeiten durchgeführt werden sollen.

8.5	Empfehlung	Neu Stand (2025)
Empfehlungsgrad: A ↑↑	Grundsätzlich sollen Patient*innen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 bei Vorliegen von endokrinologischen Erkrankungen eine Behandlung entsprechend der jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register bzw. international verfügbaren Leitlinien erhalten.	
<u>Qualität der Evidenz:</u> Entsprechend der Evidenz in den jeweiligen Empfehlungen	<u>Leitlinienadoption:</u> Keine Evidenz gefunden, die auf eine abweichende Behandlung hindeutet. <u>Übersichtstabelle „Leitlinien Endokrinologie“</u> - Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus (174-005) (365) - Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (057-016) (289) - Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes (nvl-001) (366) - Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter (050-002) (367) - Internationale Leitlinien: Management of Hypoparathyroidism (368) Management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy (369)	
	Konsensusstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrundtext:

Es wurden keine Evidenzen zur Behandlung von endokrinologischen Erkrankungen in Patient*innen mit 22q11.2 Deletions- oder Duplikationssyndrom gefunden. Aufgrund dessen soll eine Behandlung nach den entsprechenden Leitlinien erfolgen. Die gefundenen Leitlinien sind Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus (174-005) (365), Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter (057-016) (289), Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes (nvl-001) (366) und Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter (050-002) (367). Ebenfalls kann auf die internationalen Leitlinien „Management of Hypoparathyroidism“ (368) und „Management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy“ (369) verwiesen werden.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Da keine Literatur zu einer abweichenden Behandlung gefunden wurde, konnte keine Evidenzbewertung nach GRADE vorgenommen werden. Da Leitlinien im AWMF-Register nach einer vorgegebenen Methodik erarbeitet werden, weisen sie eine hohe Qualität auf und erläutern die bestmögliche Behandlung. Aus diesem Grund ist die Empfehlung mit einem Empfehlungsgrad A vergeben.

8.6	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Bei Betroffenen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte in körperlichen Stresssituationen eine gezielte Calciumüberwachung z.B. perioperativ, perinatal, während der Schwangerschaft und bei akuten Erkrankungen erfolgen.	
Grundlage	<u>Leitlinienadoption:</u> Updated Guidelines (4, 23): [„Targeted calcium monitoring should be considered at vulnerable times, including perioperatively, perinatally, in pregnancy, and during acute illness.“]	
	Konsensstärke: 11/11, 100 %	

Hintergrundtext:

Da keine Evidenzen zur Calciumüberwachung von Patient*innen mit 22q11.2DS gefunden wurde, wird auf die überarbeiteten Leitlinien für Erwachsene und Kinder mit 22q11.2Del verwiesen (23, 4). Die Empfehlung wurde im Expertenkonsens formuliert. Als Grundlage diente hier die klinische Erfahrung der Expert*innen.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Eine akute Hypokalziämie kann mit neurologischen (u. a. erhöhte Neigung zu epileptischen Krampfanfällen), muskulären (z.B. Tetanien, Laryngospasmen), psychologischen (Ängstlichkeit) und kardiovaskulären (kardiale Dekompensation, Herzrhythmusstörungen) Komplikationen einhergehen. Körperliche Stresssituationen können eine bis dahin noch kompensierte Calciumhomöostase negativ beeinflussen. Für eine rechtzeitige Intervention bei fallenden

Calciumwerten empfiehlt sich neben der Aufklärung die Überwachung in besonderen Situationen. Dies ist einfach und ressourcenschonend umsetzbar und stellt in der Regel keine Belastung für die Patient*innen dar. Der zu erwartende Nutzen überwiegt die möglichen Schäden. Aus diesen Gründen wurde ein Empfehlungsgrad B vergeben.

5.7 Prävention

Das folgende Kapitel behandelt die Frage, ob und welche spezifischen präventiven Maßnahmen bekannt sind. Die Literatursuche ergab keine Ergebnisse. Im Bereich Psychische Gesundheit wurde eine Empfehlung im Expertenkonsens formuliert.

5.7.1 Psychische Gesundheit

10.1	Empfehlung	Neu Stand (2025)
EK	Die Resilienz von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 sollte besonders gefördert werden. Hierzu gehören die Angebote zum gezielten Aufbau von Resilienz. Weiterhin sollten Noxen und Überforderung vermieden werden.	
	Konsensstärke: 6/6, 100 %	

Hintergrundtext:

Die durchgeführte Liteartursuche ergab keine Ergebnisse zu spezifischen präventiven Programmen. Hier besteht somit noch deutlicher Forschungs- und Entwicklungsbedarf angesichts der in den vorhergehenden Kapiteln dargestellten starken Prädispositionen für Erkrankungen verschiedener Organsysteme. Die Empfehlung basiert auf der klinischen Erfahrung der Expert*innen.

Begründung des Empfehlungsgrades:

Als besonders zentral wird auf Ebene des Individuums die Stärkung von Resilienz im Sinne von Prävention psychischer Erkrankungen angesehen, da diese besonders relevant für die Lebensqualität eingeschätzt wird und oftmals erst im Lebensverlauf Morbidität auftritt. Schäden durch Überforderung und Noxen sind hier der klinischen Erfahrung nach besonders zu vermeiden. Resilienzstärkung wird von Rezipient*innen in der Regel als hilfreich und positiv erlebt, auch wenn bislang noch wenige Forschungsergebnisse dazu vorliegen. Der zu erwartende Nutzen überwiegt daher mögliche Schäden. Die Empfehlung entspricht auch der Wertvorstellung der Betroffenenvertretung.

6 Wichtige Forschungsfragen

Die folgenden Forschungsfragen ergaben sich im Rahmen der Erarbeitung der Empfehlungen dieser Leitlinie und werden im folgenden anhand des PICO (Population-Intervention-Comparison-Outcome)-Schemas formuliert:

In Forschung und Versorgung sollen gezielte Interventionen zur Prävention von Komorbidität bei Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 entwickelt werden.

P (Population): Personen mit 22q11.2 Deletions- oder Duplikationssyndrom (verschiedene Altersgruppen, z.B. Kinder und Jugendliche)

I (Intervention): Gezielte präventive Interventionen (z.B. multidisziplinäre Betreuung, frühe diagnostische Screenings, spezifische Therapieprogramme)

C (Comparison): Standardversorgung ohne spezifische Präventionsmaßnahmen

O (Outcome): Reduktion von Komorbiditäten (z.B. psychiatrische Erkrankungen, kardiovaskuläre Probleme, endokrine Störungen), verbesserte Lebensqualität und funktionale Gesundheit

Insgesamt besteht noch deutlicher Forschungsbedarf zur Auftretenswahrscheinlichkeit von mund-kiefer-gesichtschirurgischen Anomalien sowie hals-nasen-ohrenärztlichen und phoniatriisch-pädaudiologischen Folgestörungen beim Duplikationssyndrom 22q11.2.

P (Population): Personen mit 22q11.2 Duplikationssyndrom (alle Altersgruppen, insbesondere Kinder und Jugendliche)

I (Intervention): Systematische klinische Untersuchung und diagnostische Screenings (z.B. spezialisierte mund-kiefer-gesichtschirurgische, HNO- und phoniatriisch-pädaudiologische Diagnostik)

C (Comparison): Keine systematische oder nur unspezifische Diagnostik

O (Outcome): Auftretenswahrscheinlichkeit und Schweregrad von mund-kiefer-gesichtschirurgischen Anomalien sowie HNO- und phoniatriisch-pädaudiologischen Folgestörungen

Insgesamt besteht noch deutlicher Forschungsbedarf zur Auftretenswahrscheinlichkeit von muskuloskelettalen Anomalien beim Duplikationssyndrom 22q11.2.

P (Population): Personen mit 22q11.2 Duplikationssyndrom (alle Altersgruppen, insbesondere Kinder und Jugendliche)

I (Intervention): Systematische orthopädische und muskuloskelettale Untersuchung (z.B. bildgebende Diagnostik, klinische Assessments)

C (Comparison): Keine oder unsystematische muskuloskelettale Diagnostik

O (Outcome): Auftretenswahrscheinlichkeit, Art und Schweregrad muskuloskelettaler Anomalien sowie deren funktionelle Auswirkungen

Insgesamt besteht noch deutlicher Forschungsbedarf zur Auftretenswahrscheinlichkeit von endokrinologischen Auffälligkeiten beim Duplikationssyndrom 22q11.2.

P (Population): Personen mit 22q11.2 Duplikationssyndrom (alle Altersgruppen)

I (Intervention): Systematische endokrinologische Untersuchung **C** (Comparison): Keine oder unsystematische endokrinologische Diagnostik

O (Outcome): Auftretenswahrscheinlichkeit, Art und Schweregrad endokrinologischer Auffälligkeiten

Bei der Aufklärung vor einer Operation von angeborenen Herzfehlern kann der Familie vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 keinen Einfluss auf das perioperative Mortalitätsrisiko zu haben scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.

P (Population): Patienten mit angeborenen Herzfehlern und 22q11.2 Deletionssyndrom

I (Intervention): Perioperative Betreuung und operative Behandlung

C (Comparison): Patienten mit angeborenen Herzfehlern ohne 22q11.2 Deletionssyndrom

O (Outcome): Perioperatives Mortalitätsrisiko sowie postoperative Komplikationen und Langzeitergebnisse

Da keine Daten für das Duplikationssyndrom 22q11.2 zum perioperativen Risiko sowie zur Mortalität bei Operationen von konotrunkalen Herzfehlern vorliegen, welche die Einschlusskriterien für die Leitlinien erfüllten, kann hierfür keine Empfehlung formuliert werden und es besteht diesbezüglich Forschungsbedarf.

P (Population): Patienten mit konotrunkalen Herzfehlern und 22q11.2 Duplikationssyndrom

I (Intervention): Operative Behandlung der konotrunkalen Herzfehler

C (Comparison): Patienten mit konotrunkalen Herzfehlern ohne 22q11.2 Duplikationssyndrom

O (Outcome): Perioperatives Risiko, Mortalität sowie postoperative Komplikationen und Langzeitergebnisse

Bei der Aufklärung über die Behandlung psychotischer Erkrankungen mit Antipsychotika sollte vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.

P (Population): Patienten mit psychotischen Erkrankungen und 22q11.2 Deletionssyndrom

I (Intervention): Behandlung mit Antipsychotika

C (Comparison): Patienten mit psychotischen Erkrankungen ohne 22q11.2 Deletionssyndrom, ebenfalls behandelt mit Antipsychotika

O (Outcome): Wirkeffekt der Antipsychotika

Bei der Aufklärung über die Behandlung psychotischer Erkrankungen mit Antipsychotika kann vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 möglicherweise mit mehr und schwerwiegenderen unerwünschten Wirkungen assoziiert ist, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.

P (Population): Patienten mit psychotischen Erkrankungen und 22q11.2 Deletionssyndrom

I (Intervention): Behandlung mit Antipsychotika

C (Comparison): Patienten mit psychotischen Erkrankungen ohne 22q11.2 Deletionssyndrom, ebenfalls behandelt mit Antipsychotika

O (Outcome): Auftreten, Art und Schweregrad unerwünschter Wirkungen (Nebenwirkungen) der Antipsychotika

Bei der Aufklärung über die Behandlung affektiver Erkrankungen, Angst- und Zwangserkrankungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) kann vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.

P (Population): Patienten mit affektiven Erkrankungen, Angst- oder Zwangserkrankungen und 22q11.2 Deletionssyndrom

I (Intervention): Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI)

C (Comparison): Patienten mit denselben Erkrankungen ohne 22q11.2 Deletionssyndrom, ebenfalls behandelt mit SSRI

O (Outcome): Wirkeffekt der SSRI

Bei der Aufklärung über die Behandlung affektiver Erkrankungen, Angst- und Zwangserkrankungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) kann vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 nicht mit einer erhöhten Rate an unerwünscht auftretenden Wirkungen einherzugehen scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.

P (Population): Patienten mit affektiven Erkrankungen, Angst- oder Zwangserkrankungen und 22q11.2 Deletionssyndrom

I (Intervention): Behandlung mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI)

C (Comparison): Patienten mit denselben Erkrankungen ohne 22q11.2 Deletionssyndrom, ebenfalls behandelt mit SSRI

O (Outcome): Auftreten und Häufigkeit unerwünschter Wirkungen (Nebenwirkungen) der SSRI

Bei der Aufklärung über die Behandlung von AD(H)S mit Psychostimulanzien sollte vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben scheint, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.

P (Population): Patienten mit AD(H)S und 22q11.2 Deletionssyndrom

I (Intervention): Behandlung mit Psychostimulanzien

C (Comparison): Patienten mit AD(H)S ohne 22q11.2 Deletionssyndrom, ebenfalls behandelt mit Psychostimulanzien

O (Outcome): Wirkeffekt der Psychostimulanzien

Bei der Aufklärung über die Behandlung von AD(H)S mit Psychostimulanzien kann vermittelt werden, dass laut aktuellem Wissensstand beim Vorliegen des Deletionssyndroms 22q11.2 möglicherweise bereits bei niedrigeren Dosen mit dem Auftreten unerwünschter Wirkungen zu rechnen ist, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.

P (Population): Patienten mit AD(H)S und 22q11.2 Deletionssyndrom

I (Intervention): Behandlung mit Psychostimulanzien in unterschiedlichen Dosierungen

C (Comparison): Patienten mit AD(H)S ohne 22q11.2 Deletionssyndrom, behandelt mit Psychostimulanzien

O (Outcome): Auftreten, Art und Schweregrad unerwünschter Wirkungen (Nebenwirkungen),

Zu mRNA-basierten Impfungen liegen noch zu wenige Informationen zu Patient*innen mit 22q11.2 Deletions- und Duplikationssyndrom vor.

P (Population): Patient*innen mit 22q11.2 Deletions- oder Duplikationssyndrom

I (Intervention): Impfung mit mRNA-basierten Impfstoffen (z.B. gegen COVID-19)

C (Comparison): Allgemeine Population ohne 22q11.2 Syndrom, ebenfalls geimpft mit mRNA-Impfstoffen

O (Outcome): Immunantwort (z.B. Titer), Sicherheit, Nebenwirkungen, Verträglichkeit

Patient*innen mit Diagnose Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 können gehäuft urogenitale, gastroenterologische und ophthalmologische Auffälligkeiten aufweisen, welche entsprechende Versorgung notwendig machen können. Hierzu besteht Forschungsbedarf.

P (Population): Patient*innen mit Deletions- oder Duplikationssyndrom 22q11.2

I (Intervention): Diagnostische und therapeutische Maßnahmen zur Erkennung und Behandlung urogenitaler, gastroenterologischer und ophthalmologischer Auffälligkeiten

C (Comparison): Standardversorgung ohne spezifische Diagnostik oder Interventionen

O (Outcome): Häufigkeit und Art der Auffälligkeiten, Wirksamkeit der Versorgung, Verbesserung der Lebensqualität und Funktionalität

7 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

7.1 Leitlinienkoordinator*in/Ansprechpartner*in

Leitlinienkoordinator*in:

Prof. Dr. med. Marcel Romanos

Evidenzbasierung, Koordination, Leitliniensekretariat:

Dr. med. Franziska Radtke

Carina Sauter, M. Sc.

Tel: 0931 201 78000

E-Mail: Kj_office@ukw.de

7.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Die Leitliniengruppe setzte sich aus Vertretern verschiedener Fachgesellschaften und Organisationen zusammen. Die Leitliniengruppe sollte in ihrer Zusammensetzung repräsentativ für Berufsgruppen sein, die im Bereich der Prävention, Diagnostik und Behandlung von Menschen mit dem 22q11.2DS tätig sind sowie für Patient*innen und deren Familien.

Name	Fachgesellschaft/ Organisation	Rolle im Entwicklungsprozess
Koordination und Mitglied der Steuerungsgruppe		
Prof. Dr. med. Marcel Romanos	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. (DGKJP)	Koordination, Gesamtverantwortung, Mitarbeit in allen AGs stimmberechtigte Person, Autor
Leitliniensekretariat und Projektgruppe		
Dr. med. Franziska Radtke	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. (DGKJP)	Administrative und methodische Aufgaben des Leitliniensekretariats, Literaturrecherche, -analyse, -bewertung, Verfassen von Texten, Mitarbeit in allen AGs stimmberechtigte Person 3. Konsensuskonferenz, Autorin
Carina Sauter, M. Sc.	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP) am Uniklinikum Würzburg	Administrative und methodische Aufgaben des Leitliniensekretariats, Literaturrecherche, -analyse, -bewertung, Verfassen von Texten, Mitarbeit in allen AGs, Autorin

Paula Franz, B. Sc.	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP) am Uniklinikum Würzburg	Wissenschaftliche Hilfskraft zur administrativen und methodischen Unterstützung
Laura Kettenstock, B. Sc.	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP) am Uniklinikum Würzburg	Wissenschaftliche Hilfskraft zur administrativen und methodischen Unterstützung
Klara Steger	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP) am Uniklinikum Würzburg	Wissenschaftliche Hilfskraft zur administrativen und methodischen Unterstützung
Mitglieder der Leitliniengruppe		
Prof. Dr. Jürgen Deckert	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN)	Leitliniengruppe, AG Neuropsychiatrie stimmberechtigte Person, Autor
Prof. Dr. med. Martin Fassnacht	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE)	Leitliniengruppe, AG Endokrinologie stimmberechtigte Person, Autor
Thomas Franken	Verein zur Förderung der Belange von Menschen mit genetischen Veränderungen in der chromosomalen Region 22q11 (Wir sind 22Q) e.V.	Leitliniengruppe, Patient*innenvertretung stimmberechtigte Person, Autor
PD Dr. Sujal Ghosh	Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Immunologie (API)	Leitliniengruppe, AG Immunologie/Hämatologie/Onkologie stimmberechtigte Person, Autor
Prof. Dr. med. Stefanie Hahner	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e. V. (DGE)	Leitliniengruppe, AG Endokrinologie stimmberechtigte Person, Autorin
Prof. Dr. med. Helge Hebestreit	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)	Leitliniengruppe, AG Wachstum und Entwicklung stimmberechtigte Person, Autor

Prof. Dr. Dr. med. Christiane Hey	Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e. V. (DGPP)	Leitliniengruppe, AG HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie stimmberechtigte Person, Autorin
Prof. Dr. med. Michael Hofbeck	Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e. V. (DGPK)	Leitliniengruppe, AG Kardio- logie stimmberechtigte Person, Autor
Prof. Dr. med. Juliane Spiegler	Deutsche Gesellschaft für So- zialpädiatrie und Jugendmedi- zin e. V. (DGSPJ)	Leitliniengruppe, AG Wachs- tum und Entwicklung stimmberechtigte Person, Autorin
Prof. Dr. med. Anita Rauch	Deutsche Gesellschaft für Hu- mangenetik e. V. (GfH)	Leitliniengruppe, AG Hu- mangenetik stimmberechtigte Person, Autorin
Prof. Dr. med. Martin Rupprecht	Vereinigung für Kinderorthopä- die und -unfallchirurgie (VKOU) der DGOOC	Leitliniengruppe, AG Ortho- pädie stimmberechtigte Person, Autor
Prof. Dr. Dr. Dr. med. Robert Sader	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer und Gesichtsschi- rurgie e. V. (DGMKG) Deutsche Gesellschaft für Äs- thetische Zahnmedizin e. V. (DGÄZ)	Leitliniengruppe, AG HNO/MKG/Phoniatrie und Pädaudiologie stimmberechtigte Person, Autor
Stephan Schmid	Verein zur Förderung der Be- lange von Menschen mit gene- tischen Veränderungen in der chromosomalen Region 22q11 (Wir sind 22Q) e. V.	Leitliniengruppe, Patient*in- nenvertretung stimmberechtigte Person, Autor
Prof. Dr. med. Ralf Stücker	Vereinigung für Kinderorthopä- die und -unfallchirurgie (VKOU) der DGOOC	Leitliniengruppe, AG Ortho- pädie stimmberechtigte Person, Autor
Weitere Beteiligte		
Prof. Dr. med. Stephan Ehl	Deutsche Gesellschaft für Im- munologie e. V. (DGfI)	Leitliniengruppe, Beteiligung bei Antragsstellung, Autor
Prof. Dr. med. Michael Kölch	Deutsche Gesellschaft für Kin- der- und Jugendpsychiatrie e. V. (DGKJP)	Leitliniengruppe, Beteiligung bei Antragsstellung, Autor

Prof. Dr. med. Volker Mall	Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e. V. (DGSPJ)	Leitliniengruppe, Beteiligung bei Antragsstellung, Autor
Dr. med. Franca Keicher	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP) am Uniklinikum Würzburg	Redaktion
Dr. med. Stella Vieth	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP) am Uniklinikum Würzburg	Redaktion

Zu Beginn der Leitlinienerstellung wurden ebenfalls die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM) sowie die Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) angefragt. Aufgrund von mangelnder Kapazitäten konnten diese Fachgesellschaften sowie 22qEurope nicht an der Leitlinienerstellung mitwirken und haben somit keine Mandats-träger entsendet.

7.3 Patient*innen-/Bürger*innenbeteiligung

Die direkte Patientenbeteiligung wurde in der Leitlinienerstellung umgesetzt. Herr Thomas Franken und Herr Stephan Schmid waren stimmberechtigt und von Beginn der Leitlinienentwicklung (April 2022) beteiligt. Beide vertraten den Verein zur Förderung der Belange von Menschen mit genetischen Veränderungen in der chromosomalen Region 22q11 (Wir sind 22Q) e.V. (370).

7.4 Methodische Begleitung

Die methodische Begleitung und Moderation übernahm Fr. Dr. Susanne Blödt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften, AWMF). Ab Februar 2023 übernahm Prof. Dr. Ina Kopp die Begleitung. Ab November 2023 war auch Frau Dr. med. Monika Nothacker Ansprechpartnerin bei methodischen Fragen.

8 Informationen zu dieser Leitlinie

8.1 Methodische Grundlagen

Das AWMF-Regelwerk (Version 1.1) diente als Grundlage zur Erstellung der S3-Leitlinie (371).

8.2 Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Eine ausführliche Beschreibung zur Literaturrecherche finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

8.3 Kritische Bewertung der Evidenz

Zur Beurteilung der Qualität der ausgewählten Literatur wurde der GRADE-Ansatz („Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation“) verwendet. Dieser bewertet die Evidenz über die Endpunkte hinweg anhand verschiedener Kategorien: RoB, Inkonsistenz, Indirektheit, Fehlende Präzision und Publikationsbias. Wird ein Kriterium nicht erfüllt, so erfolgt eine Herabstufung um -1 wenn die Nichteinhaltung als schwerwiegend eingeschätzt wird. Das Studiendesign entscheidet darüber, wie hoch die anfängliche Qualität ist. Randomisierte kontrollierte Studien werden als hoch (⊕⊕⊕⊕), Beobachtungsstudien als niedrig (⊕⊕) eingestuft. Je nach Herab- bzw. Heraufstufung ergibt sich eine abschließende Studienqualität von hoch (⊕⊕⊕⊕), mäßig (⊕⊕⊕), niedrig (⊕⊕) und sehr niedrig (⊕) (372).

Zur Bewertung des RoBs wurden unterschiedliche Checklisten verwendet:

- Systematische Übersichtsarbeiten mit und ohne Meta-Analysen wurden mit der AMSTAR-II-Checkliste (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews) bewertet (373). Ein Overall-Rating wurde anhand der online-verfügbaren Checkliste ermittelt (374).
- Eingeschlossene Leitlinien, die nicht bei der AWMF registriert sind, wurden mit Hilfe des AGREE II-Tools bewertet (375). Prozentwerte für die einzelnen Domänen des Tools wurden hierbei ermittelt und eine Gesamtbewertung vergeben. Folgende Bewertungen wurden hierzu für die Updated Guideline für Kinder als auch für Erwachsene vergeben: Domäne 1: 56 %, Domäne 2: 33 %, Domäne 3: 40 %, Domäne 4: 50 %, Domäne 5: 4 %, Domäne 6: 42 %. Eine Gesamtbewertung von 3 wurde vergeben, da einige der Prozentwerte unter 50 % liegen. Die Nutzung der Leitlinien wurde empfohlen, da bisher noch sehr wenig zu diesem Thema publiziert wurde. Empfehlungen wurden im Expertenkonsens formuliert.
- Prävalenzstudien wurden anhand von 10-Fragen bewertet, die sowohl die externe als auch die interne Validität untersuchen. Zur Definition des gesamten RoB wurden die Fragen, die mit „Ja“ beantwortet wurden, aufsummiert (241). Maximal konnten 10 Punkte erreicht werden. Ein niedriger RoB wurde bei 7 – 10 Punkten vergeben, ein moderater RoB bei 4-6 Punkten und ein hoher RoB bei 0-3 Punkten.
- Nicht randomisierte Interventionsstudien wurden mit Hilfe des ROBINS-I-Tool bewertet (376). Das RoB wird hierbei in 7 Domänen aufgeteilt. Pro Studie wurde das RoB für jede Domäne ermittelt und daraufhin ein Gesamtrating vergeben. Sobald mind. eine Domäne mit „Kritisch“ bewertet wurde, wurde die Studie als „Kritisch“ eingestuft. Sobald eine Domäne mit „Ernst“ bewertet wurde, jedoch keine mit „Kritisch“, wurde die Studie als „Ernst“ eingestuft. Das Online-Tool zur Risk-of-bias VISualization (robvis) wurde zur Visualisierung verwendet (377).

Alle extrahierten Daten sowie die Bewertung des Risk of Bias wurden in die Evidenztabelle übertragen und eine Evidenzzusammenfassung erstellt.

Eine ausführliche Beschreibung zur kritischen Bewertung der Evidenz finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

8.4 Strukturierte Konsensfindung

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses sowie des Delphi-Verfahrens unter unabhängiger Moderation. Eine ausführliche Beschreibung der strukturierten Konsensfindung finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

8.5 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Festlegung des Empfehlungsgrades

Auf Grundlage der gefundenen Evidenz sowie ihrer Qualitätsbewertungen wurden Empfehlungen sowie Empfehlungsgrade nach dem GRADE-Ansatz formuliert. Diese wurden innerhalb der Steuerungsgruppe diskutiert und in der Konsenskonferenz konsentiert. Für jede Empfehlung wurde ein dreistufiges Schema genutzt (siehe Tabelle 2). Der Empfehlungsgrad hängt in der Regel von der Evidenzstärke ab. Laut dem GRADE-Ansatz sind jedoch weitere Aspekte zur Empfehlungsgraduierung zu berücksichtigen (378):

- Nutzen-Schaden-Abwägung der Endpunkte
- Vertrauenswürdigkeit der Evidenz (Qualität der Evidenz)
- Wertvorstellungen und Präferenzen
- Ressourcenverbrauch

Die gefundene Evidenz, deren Qualität sowie die Berücksichtigung der oben genannten Aspekte stellten die Grundlage zur Formulierung der Empfehlungsgrade. Eine besondere Gewichtung wurde auf die Nutzen-Schaden-Abwägung gelegt. Tabelle 2 zeigt die verwendete Empfehlungsgraduierung auf.

Tabelle 2: Graduierung von Empfehlungen (modifiziert nach AWMF)

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
A	Starke Empfehlung	Soll /Soll nicht	↑↑ / ↓↓
B	Schwache Empfehlung	Sollte /sollte nicht	↑ / ↓
0	Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden	↔
EK	Expertenkonsens		

Feststellung der Konsensstärke

Die Konsensstärke wurde gemäß Tabelle 3 klassifiziert.

Tabelle 3: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensstärke	
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50 % der Stimmberechtigten

Eine ausführliche Beschreibung zur Empfehlungsgraduierung sowie der Festlegung der Konsensstärke finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

9 Redaktionelle Unabhängigkeit

9.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Finanzierung der Leitlinie mit aller damit verbundenen Kosten wurde durch den Innovationsfond des Gemeinsamen Bundesausschusses für den Zeitraum von drei Jahren und zwei Monaten gefördert. Dies beinhaltete eine wissenschaftliche Stelle sowie Sachkosten zur Erarbeitung der Leitlinie. Der Inhalt der Leitlinie wurde durch die finanzielle Unterstützung nicht beeinflusst. Die Erstellung der Leitlinie durch die Beteiligten der Steuerungsgruppe erfolgte ehrenamtlich und unentgeltlich.

9.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Potentielle Interessenskonflikte aller Beteiligten wurden online über die Webseite der AWMF zum Interessenskonfliktmanagement erfasst. Alle Beteiligten erhielten über das Leitlinienssekretariat einen individuellen Link, über welchen die Interessenskonflikte der letzten drei Jahre eingegeben werden konnten.

Der Umgang mit Interessenskonflikten wurde in der konstituierenden Sitzung festgelegt. Bei einem geringen Interessenskonflikt konnte keine alleinige Koordination erfolgen, ansonsten führte ein geringer Interessenskonflikt zu keiner Konsequenz. Als geringer Interessenskonflikt wurden Vortragstätigkeiten mit inhaltlichem Bezug gewertet. Als moderater Interessenskonflikt zählten Berater-Advisory Board Tätigkeiten sowie Drittmittel und als hoher Interessenskonflikt wurden Eigentümerinteressen bewertet. Die Konsequenz eines moderaten Interessenskonflikts war die Stimmenthaltung. Die Konsequenz eines hohen Interessenskonflikts war der Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum Thema. Es wurden keine oder geringe Interessenskonflikte bei den Beteiligten der Leitlinie beobachtet ohne weiterführende Konsequenzen. Die Interessenskonflikte aller Beteiligten sind im Anhang 9.1 des Leitlinienreports einsehbar. Die Interessenserklärungen wurden zum Ende der Leitlinie von allen Beteiligten aktualisiert.

Die interdisziplinäre Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die systematische Aufbereitung der Evidenz, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation und die Diskussion zum Umgang mit Interessenskonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz und eine öffentliche Konsultationsverfahren können als protektive Faktoren angesehen werden, die einer Verzerrung durch Interessenskonflikte entgegenwirken.

Eine ausführliche Beschreibung zu Interessenkonflikten finden sich im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

10 Externe Begutachtung und Verabschiedung

Nach Abschluss der Konsensfindung wurde die Leitlinie redaktionell endüberarbeitet und im E-Mail-Verfahren an die Vorstände aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen versendet. Im Zeitraum vom 14. August 2025 bis 11. November 2024 fand eine öffentliche Konsultation (14.08.- 07.09.2025) sowie eine Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaft, die Mandatsträger*innen sowie die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften statt.

Im Rahmen der öffentlichen Konsultation wurde die Leitlinie auf der AWMF-Seite sowie der Seite der DGKJP online gestellt. Kommentare wurden keine eingereicht.

Alle beteiligten Fachgesellschaften mit Ausnahme der DGPP stimmten ohne Vorbehalt bzw. nur mit wenigen redaktionellen Änderungen zu. Nach Einarbeitung von redaktionellen Änderungswünschen durch die DGPP stimmte diese im Februar 2026 der Leitlinie zu.

11 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist in der Version 1.0 erstmalig erstellt worden und ist nach Veröffentlichung für 5 Jahre gültig. Nach diesem Zeitraum ist eine Aktualisierung vorgesehen. Hinweise und Kommentare bzgl. des Aktualisierungsprozesses sind erwünscht und können gerne an die Geschäftsstelle der DGKJP (geschaeftsstelle@dgtkjp.de) gesandt werden.

Kontaktadresse des Leitliniensekretariats:

Margarete-Höppel-Platz 1

97080 Würzburg

Tel: 0931-202 78000

E-Mail: Kj_office@ukw.de

12 Glossar

22q11.2DS	Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2
22q11.2Del	Deletionssyndrom 22q11.2
22q11.2Dup	Duplikationssyndrom 22q11.2
Evidenzgrad	Beschreibt die Qualität der Studien
GRADE-Approach	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Ansatz zur Bewertung der Evidenz über die Endpunkte hinweg anhand verschiedener Kategorien: RoB, Inkonsistenz, Indirektheit, Fehlende Präzision und Publikationsbias. Prozess, die Evidenzqualität zu bestimmen
Empfehlungsgrad	Stärke einer Empfehlung
Graduierung	Prozess, Empfehlungen mit Empfehlungsgrad zu formulieren auf Grundlage von dem Evidenzgrad sowie anderer Faktoren

13 Anhang

13.1 Übersichtsdokument der gefundenen Prävalenzen: 22q11.2Del vs. 22q11.2Dup vs. Allgemeinbevölkerung

Hinweis: Die hier dargestellten Prävalenzzahlen wurden aus den Ergebnissen der in der Evidenzbasierung gefundenen Primärstudien genommen. Die Endpunkte, welche auch in den Empfehlungen aufgelistet sind, wurden in die Tabelle aufgenommen. Ergebnisse aus systematischen Reviews sind hier nicht aufgelistet. Zur Vollständigkeit sind diese in den Evidenztabelle der einzelnen Fachbereiche zu finden. Prävalenzen in der Allgemeinbevölkerung werden angegeben, wenn dies zu Vergleichszwecken im Haupttext getan wurde.

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
Kardiologie <i>Konotrunkale Herzfehler</i>	Fallot'sche Tetralogie	2,4 % (154)	Gepoolte Prävalenz: 20 % (140, 141, 144)	~0,035 % (157)
	Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt (PA + VSD)	Kein Ergebnis gefunden	Gepoolte Prävalenz: 9 % (142, 379, 144)	Inzidenz von 7 pro 100.000 (=0,007 %) (149)
	Truncus arteriosus communis	2,4 % (154)	Gepoolte Prävalenz: 9 % (143, 379, 144)	0,008 % (148)
	Unterbrochener Aortenbogen	Kein Ergebnis gefunden	Gepoolte Prävalenz: 10 % (143, 142, 141, 379, 144)	0,0041 % (148)

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
<i>Nicht-konotrun-kale Herzfehler</i>	(Isolierter) Ventri-kelseptumdefekt	3,5 % (154)	Gepoolte Prä-valenz: 14 % (143, 142, 141, 379, 144)	0,262 %– 0,307 % (148, 147)
	Atriumseptumde-fekt/ Vorhofsep-tumdefekt	2,4 % (154)	Gepoolte Prä-valenz: 3 % (143, 142, 141, 379, 144)	0,144 %– 0,164 % (148, 147)
	Isolierte Aorten-bogenanomalien	Kein Ergebnis gefunden	Prävalenz von 2,2 % (144)	
<i>Weitere</i>	Transposition der großen Arterien	Kein Ergebnis gefunden	0,7 %–1,6 % (143, 144)	2,3 auf 10000 Geburten (0,023 %) (151)
	Koraktation der Aorta	Kein Ergebnis gefunden	0,7 %–1,9 % (141, 379, 144)	3,9 auf 10000 Geburten (0,039 %) (151)
	Double Outlet Right Ventricle	Kein Ergebnis gefunden	0,73 %–1,7 % (142, 144)	Inzidenz von ~1:3000 Le-bendgeborenen
	Persistierender Ductus arteriosus	1,2 % (154)	1,3 %–3 % (379, 144)	0,04 % (isolier-ten Ductus) bei reifen Neugebo-renen

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
				(153)
	Hypoplastisches Linksherzsyndrom	3,5 % (154)	Kein Ergebnis gefunden	1-2 % aller angeborenen Herzfehler (380); 0,029 % (1/3.500) – 0,008 % (1/12.500) (381)
	Bikuspidale Aortenklappe	1,2 % (154)	Kein Ergebnis gefunden	1 %–2 % (382)
	Rechte ventrikuläre Aorta/ pulmonale Atresie	1,2 % (154)	Kein Ergebnis gefunden	
	Pulmonalstenose	1,2 % (154)	Kein Ergebnis gefunden	6 % aller Neugeborenen (isolierte Pulmonalklappenstenose) (298)
	Totale Lungenvenenfehlmündung	1,2 % (154)	Kein Ergebnis gefunden	
Psychische Gesundheit	Angststörungen	20,0 %–31,8 % (176, 177)	12,8 %–52,3 % (171, 170, 167,	14 % (181)

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
			174, 20, 173, 168)	
	Autismus-Spektrum-Störung	5 %–37,8 % (176–178, 3, 180)	0,7 %–41 % (167, 169, 20, 2)	0,9 %–1,1 % (383)
	Affektive Störungen (darunter Depressionen und bipolare Störungen)	0,0 %–20,2 % (176, 3)	1,8 %–24,7 % (171, 169, 174, 20, 173, 168, 2)	10 % (Ein-Jahres-Prävalenz) (183)
	ADHS	18 %–44 % (176, 3, 180, 177)	2,5 %–37,4 % (171, 167, 170, 169, 174, 20, 173, 168, 2)	5 % (184)
	Oppositionelle Verhaltensstörung Conduct disorder	3,6 % (177)	12 %–19 % (20, 168) 0 – 0-3 %	1 %–11 % MW 3,3 % (185)
	Zwangsstörungen	Kein Ergebnis gefunden	2,0 %–15,7 % (168, 170, 174)	1 %–3 % (187) (Erwachsene), 0,026 %–3,6 % (196) (Kinder & Jugendliche)

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
	Schizophrenie	0,0 %–3,8 % (177, 2, 3)	1,4 %–16,7 % (171, 2, 169, 175, 174, 20, 172, 173, 168)	0,48 % (197)
	Psychotische Störungen	Kein Ergebnis gefunden	1,8 %–9,9 % (174, 20, 173, 168)	1 %–2 % (Lebenszeitprävalenz) (188)
Immunologie <i>Immundefizienz</i>	Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)	Kein Ergebnis gefunden	3,8 % (145)	
	Allgemeine Infektionen	Kein Ergebnis gefunden	6,9 %–85 % (145, 144)	
	T-Zell-Defizienz	Kein Ergebnis gefunden	0,8 %–50 % (111, 198, 199)	
	Störungen der humoralen Immunität	Kein Ergebnis gefunden	17 % (111)	
	T-Zellstatus wird als „absent thymus“ klassifiziert	Kein Ergebnis gefunden	14,2 % (144)	

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
Allergien	Atopie	Kein Ergebnis gefunden	9,3 % (200)	
	Asthma bronchiale	Kein Ergebnis gefunden	8 % (200)	Lebenszeit-Prävalenz von 8,4 % (212, 211)
	Lebensmittelallergie	Kein Ergebnis gefunden	2,1 % (200)	4,2 % (Kinder) 3,7 % (Erwachsene) (210)
<i>Autoimmunerkrankungen</i>	Autoimmunität	Kein Ergebnis gefunden	4,3 %–8 % (200, 145)	
	Immunhyperthyreose (Graves bzw. Basedow-Krankheit)	Kein Ergebnis gefunden	0,1 %–0,7 % (111, 202)	
	Autoimmunthyreoiditis (Hashimoto)	Kein Ergebnis gefunden	0,3 %–2,5 % (111, 200)	
	Immunthrombozytopenie (ITP)	Kein Ergebnis gefunden	0,4 %–4,1 % (111, 200, 201, 145)	Inzidenz: 3-5/ 100 000/ Jahr (214)

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
	Juvenile idiopathische Arthritis	Kein Ergebnis gefunden	0,3 %–2,1 % (111, 200, 201)	0,1 % (215)
	Juvenile idiopathische Arthritis / Rheumatoide Arthritis	Kein Ergebnis gefunden	0,5 % (201)	Zwischen 0,3 und 1 % (216)
	Vitiligo	Kein Ergebnis gefunden	0,1 %–0,5 % (111, 201)	0,5 %–1 % (217)
	Psoriasis	Kein Ergebnis gefunden	0,5 %–8,3 % (201)	0,71 % (219)
	Autoimmun-hämolytische Anämie	Kein Ergebnis gefunden	0,5 % (201)	
	Chronisch entzündliche Darmerkrankung	Kein Ergebnis gefunden	0,5 % (201)	
	Anämie	Kein Ergebnis gefunden	5,9 %–26 % (204, 203)	5 %–10 % (Eisenmangel) (221)
	Thrombozytopenie	Kein Ergebnis gefunden	2,2 %–23,8 % (204, 203)	

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
HNO/ MKG/Phoniatrie/Pädaudiologie	Gaumenspalte generell	Kein Ergebnis gefunden	3 %–77,4 % (226, 225, 144, 227)	
	Offene Gaumenspalte	Kein Ergebnis gefunden	4,9 %–11,9 % (224, 226, 227, 225)	
	Submuköse Gaumenspalte	Kein Ergebnis gefunden	5 %–30,7 % (227, 225, 145, 224, 226, 144)	
	Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	Kein Ergebnis gefunden	0,4 %–1 % (226, 145)	
	Isolierte/ unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	Kein Ergebnis gefunden	0,2 %– 6 % (226, 145)	
	Okkulte submuköse Gaumenspalte	Kein Ergebnis gefunden	5,9 %–30,4 % (225, 227, 224)	
	Asymmetrie des Gaumens	Kein Ergebnis gefunden	67 % (223)	
	Prävertebrale Halsgefäße (Ge-	Kein Ergebnis gefunden	27 % (223)	

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
	fäßpulsation/aberranter Gefäßverlauf)			
	Hörverlust insgesamt	Kein Ergebnis gefunden	38 %–60,7 % (229, 228)	20,4 %, die meisten gering und 0,8 % hochgradig (230)
	Mittelohrentzündung mit Sekretion (OME)	Kein Ergebnis gefunden	2 %–22,5 % (144, 228)	
	Velopharyngeale Insuffizienz	Kein Ergebnis gefunden	32 %–74,5 % (224, 144, 226)	
	Verbale Entwicklungsdyspraxie (VED)	Kein Ergebnis gefunden	Mehr als 70 % (224)	0,1 %–0,3 % (231, 232)
Orthopädie Hinweis: im Bereich Orthopädie wurde eine große Anzahl Endpunkte aus dem systematischen Review in den Evidenztabelle aufgeführt. Diese sind hier nicht dargestellt, lediglich die Ergebnisse der Primärstudien.	Muskuläre Hypotonie	16 % (31)	Kein Ergebnis gefunden	<5 % für diejenigen <50 Jahre; bis zu 20 % für diejenigen >70 Jahre (257)
	Anomalien der Halswirbelsäule	Kein Ergebnis gefunden	46 %	

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
			(111)	
	Sprengel-Anomalie	Kein Ergebnis gefunden	0,9 % (238)	
	Skoliose	Kein Ergebnis gefunden	20 %–57 % (237, 111)	0,47 %–5,2 % (245)
Wachstum und Entwicklung	Epilepsie	2,9 %–11,5 % (177, 3, 180)	4,5 %–15,8 % (167, 258, 259, 169)	0,5 %–1 % (262)
	Hypokalzämie	Kein Ergebnis gefunden	20 %–42,5 % (202, 261, 260)	mehr als 15 % (263)
	Wachstumsstörung	33,3 %–36,5 % (177, 180)	28 %–40 % (202, 261, 264)	3 % der Kinder haben entweder Klein- oder Großwuchs (267)
	Wachstumsrate: unter der 2. Perzentile der normalen Bevölkerung	Kein Ergebnis gefunden	25 %–50 % (266)	
	Adipositas/ Übergewicht	9 % (176)	6,3 %–43,5 % (261, 265)	

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
	Wachstumsverzögerung	5 %–20,8 % (Wachstumsverzögerung inklusive Kleinwuchs) (177, 180) (176)	Kein Ergebnis gefunden	3 % der Kinder haben entweder Klein- oder Großwuchs (267)
	Sprach-/ Sprechverzögerung/Sprech- und Sprachprobleme/ Sprachentwicklungsstörung; Sprachentwicklungsverzögerung	12,5 %–72,7 % (277, 180, 177)	10,9 %–80 % (260, 268)	9,9 % (Sprach-/Sprechverzögerung/Sprech- und Sprachprobleme/ Sprachentwicklungsstörung) 5 %–8 % (Sprachentwicklungsverzögerung) (269, 234)
	Motorische Verzögerung	57,7 %–81,8 % (180, 177)	Kein Ergebnis gefunden	Nach deutscher Leitlinie: (272) 2 %–20 %, in Literatur meist genannt 5 %
	Motor. Probleme/ Beeinträchtigung/	12,0 %–88,9 % (177, 180)		Nach deutscher Leitlinie: (272)

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
	Entwicklungsbedingte Koordinationsstörung (Neuropsychomotorische Entwicklungsverzögerungen)		48 %–87,7 % (270, 260)	2 %–20 %, in Literatur meist genannt: 5 %–6 %
	Muskuläre Hypotonie	14 %–26,9 % (177, 176)	Kein Ergebnis gefunden	-
	Entwicklungsverzögerung inklusive Lernschwierigkeiten	5 %–100 % (176, 277, 180, 177)	18 %–68 % (169, 114, 268, 144)	17 % (275)
	Normale Intelligenzminderung (IQ>85)	31,6 %–80,0 % (176, 177)	14,6 % (271)	84,12 % (384)
	Unterdurchschnittlicher IQ (IQ 84-70)	18,2 %–36,8 % (176, 177, 180)	45,6 % (271)	13,59 % (384)
	Leichtgradige Intelligenzminderung (IQ<70)	0.0 %–45,5 % (176, 180, 177)	35,9 % (271)	0,13 %–2,27 % (384), Laut Leitlinie: 0,6 %–

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
				1,8 %, bis zu 3 % (30)
	Spezifische Lernstörungen/ Lernschwäche/ Lernschwierigkeiten	16,0 %–80,0 % (176, 177, 180)	Kein Ergebnis gefunden	Developmental disorder of school skills: 3 %–8 % (279)
	Mittelgradige Intelligenzminde- rung	9,6 %–10 % (176, 3)	3,9 % (271)	0,38 %–3 % (385)
Endokrinologie	Hypokalzämie	6,1 % (31)	10,1 %–60 % (259, 280, 144, 281)	Prävalenz zwischen 22 – 37 /100.000 (285, 286)
	Diabetes Typ II	Kein Ergebnis gefunden	8 % (284)	10,8 von 100000 (289)
	Adipositas	Kein Ergebnis gefunden	43,5 % (265)	19 % für Männer und Frauen (290)
	Hyperthyreose	Kein Ergebnis gefunden	1,8 % (283)	0,6 % mit/ohne Struma (287)

Medizinischer Bereich	Komorbidität	Prävalenzspanne bei 22q11.2Dup	Prävalenzspanne bei 22q11.2Del	Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung
	Hypothyreose	Kein Ergebnis gefunden	7,7 % (283)	0,9 % für erworbene Hypothyreose (287)
	Hypertriglyceridämie (Hypertriglyceridemia)	Kein Ergebnis gefunden	40,1 % (282)	

13.2 Zusammenfassende Abbildungen/Checklisten

Abbildung 1 Zusammenfassung des Vorgehens nach Erstdiagnose

Patient*in mit Erstdiagnose Deletions- oder Duplikationssyndrom 22q11.2

Wenn nicht bereits früher erfolgt:

- Kardiologische Abklärung auf angeborene kardiovaskuläre Anomalien
- Abklärung von Anomalien im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich und hals-nasen-ohrenärztliche und phoniatriisch-pädaudiologische Folgestörungen in interdisziplinären Zentren (einschließlich MKG, HNO, Phoniatrie und Pädaudiologie und Logopädie)
- Abklärung von immunologischen und hämatologischen Auffälligkeiten durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störung der Immunität sowie Gabe von Empfehlungen zu Impfungen und zum Umgang im Falle von Transfusionen
- Überwachung hinsichtlich Längen- und Gewichtsentwicklung
- Im Falle von Hinweisen auf Sprech- bzw. Sprachentwicklungsstörungen entsprechende leitliniengerechte Abklärung
- Abklärung auf motorische Entwicklungsstörungen
- Interdisziplinäre Abklärung auf Entwicklungsstörungen (Kognition/Intelligenz/schulische Fertigkeiten)
- Abklärung hinsichtlich muskuloskelettaler Anomalien
- Abklärung auf endokrinologische Auffälligkeiten
- Im Falle eines entsprechenden Verdachts Abklärung auf Epilepsie (cave mögliche Elektrolytverschiebung (Hypokalzämie))
- Niederschwellig bei Hinweisen auf entsprechende Symptomatik spezialisierte Diagnostik hinsichtlich psychischer Erkrankungen
- Im Falle eines entsprechenden Verdachts Abklärung auf urologische, gynäkologische, gastroenterologische und ophthalmologische Auffälligkeiten
- Genetische Beratung nach Erstdiagnose und bei Fragen zur Familienplanung/Reproduktion anbieten

Auffälligkeiten?

Nein

Ja

Grundsätzliche Behandlung der jeweiligen Komorbidität entsprechend der jeweiligen Leitlinien unter Berücksichtigung von für Deletions- und Duplikationssyndrom 22q11.2 spezifischer Aspekte

und

- Durchführung aller regulären Vorsorgeuntersuchungen, Impfungen mit Totimpfstoffen gem. STIKO
- Und:
- Jährliche Abklärung auf muskuloskelettale Anomalien bis Abschluss des Wachstums, Röntgenaufnahme bei V.a. Skoliose
- Im Alter zwischen 4-6 Jahren eine Röntgenaufnahme der Halswirbelsäule
- Komplettierung der Impfungen nach Maßgabe von Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störungen der Immunität
- Bei Kindern und Jugendlichen jährlich, bei Erwachsenen regelmäßige endokrinologische Abklärung, Kontrolle von PTH, Serumkalzium, Kreatinin (bei nachgewiesenem Hypoparathyroidismus), TSH und 25-Hydroxy-Vitamin D (cave klinische Symptomatik, körperliche Stresssituationen)
- Engmaschige Weiterbetreuung hinsichtlich ggf. vorhandener psychischer Erkrankungen, Förderung von Resilienz
- kardiovaskuläre Reevaluation bei Transition bei Betroffenen mit Herzfehler

Tabelle 1: Zusammenfassung zum Vorgehen zur Abklärung von Begleiterkrankungen

Fachgebiet	Häufige Erkrankungen	Durchzuführende Untersuchungen / Maßnahmen	Spezifika
HNO, MKG, Phoniatrie und Pädaudiologie	• Gaumenspalte generell • Offene Gaumenspalte • Submuköse Gaumenspalte • Bilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte • Isolierte/ unilaterale Lippen-Kiefer-Gaumenspalte • Okkulte submuköse Gaumenspalte nach KAPLAN • Gaumensegelbeweglichkeitsstörung • Prävertebrale Halsgefäße • Erkrankungen des peripheren Hörorgans, insbesondere des Mittelohres • Velopharyngeale Schlussinsuffizienz • Auffälligkeiten in der Sprech- und Sprachentwicklung • Kindliche Dysphagien	• Abklärung gemäß der jeweiligen gültigen AWMF-Leitlinien • objektive Darstellung der velopharyngealen Funktion (mittels Nasopharyngoendoskopie/Videofluoroskopie) bei Verdacht auf velopharyngeale Schlussinsuffizienz	Abklärung und eventuell erforderliche Behandlung in interdisziplinären Zentren (einschließlich MKG, HNO, Phoniatrie, Pädaudiologie und Logopädie)
Immunologie	• Anomalien des Thymus	• Abklärung auf mögliche Erkrankungen Bei Erstdiagnose:	• Empfehlungen zu Impfungen

	• Manifestationen einer Immundefizienz, wie Infektanfälligkeit und Autoimmunität	• T- und B-Zell-Phänotypisierung (CD3, CD4, CD8 Zell-Zahl, + Anteil naiver CD4 T-Zellen (CD4/CD45RA) • B-Zellzahl (CD19) und Anteil der klassengewechselten Gedächtnis-B-Zellen (CD19 Zellzahl und CD19/ CD27+IgM-) • IgG-, IgA-, IgM- und IgE-Spiegel • Impfanamnese in Verbindung mit einer Bestimmung der Antikörper gegen Tetanus	• Empfehlungen zum Umgang im Falle von Transfusionen geben → Abklärung und Empfehlung durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störungen der Immunität
Hämatologie	• Anämie • Thrombozytopenie	Abklärung auf mögliche Erkrankungen	
Neuropädiatrie, Epileptologie, Wachstum und Entwicklung	• Epilepsien • Auffälligkeiten in Längen- und Gewichtsentwicklung • Sprech- und Sprachentwicklungsstörungen • Motorische Entwicklungsstörungen • Entwicklungsstörungen, kognitive Beeinträchtigung, Störung der schulischen Fertigkeiten	• Bei Verdacht auf Epilepsie: neuropädiatrisch/epileptologische Abklärung einschließlich Untersuchung auf Elektrolytverschiebung (22q11.2Del) • Abklärung auf mögliche Erkrankungen	• Bei Beurteilung von Abweichungen Wachstum: syndromspezifische Perzentilenskalen (verfügbar für 22q11.2Del) mitberücksichtigen; allg. Perzentilenskalen für Beurteilung allein nicht hinreichend • Interdisziplinäre Abklärung bei klinischen und anamnestischen Auffälligkeiten
Orthopädie	• Anomalien der Halswirbelsäule	• Abklärung auf mögliche Erkrankungen • Jährliche Abklärung bis zum Abschluss des Wachstums	• Im Falle eines klinischen Verdachts auf Skoliose: Röntgenaufnahme der

	• Wirbelsäulendeformitäten (Skoliosen, Kyphosen) - Manifestationen im Bereich der Extremitäten, insbesondere Patellaluxation	• Zwischen 4–6 Jahren Röntgenaufnahme der Halswirbelsäule (im Einzelnen anterior-posterior, lateral, Flexion/Extension, einschließlich Abbildung des Dens axis bei geöffnetem Mund)	gesamten Wirbelsäule anfertigen • Bei Verdacht auf eine zervikale Instabilität in der Röntgenaufnahme: Magnetresonanztomographie der Halswirbelsäule durchführen
Psychische Gesundheit	• Angststörungen • Autismus-Spektrum-Störung • Affektive Erkrankungen • AD(H)S • Oppositionelle Verhaltensstörung • Zwangsstörung • Schizophrenie • Psychotische Störung (22q11.2Del) • Lernstörungen/Intelligenzminderung	• Spezialisierte Diagnostik hinsichtlich psychischer Erkrankungen niederschwellig bei Hinweisen auf entsprechende Symptomatik • Angesichts der hohen Disposition für psychische Erkrankungen Gewährleistung einer engmaschigen Weiterbetreuung	• Bei der Beurteilung der Psychopathologie: Wechselwirkungen körperlicher Erkrankungen z. B. Hypoparathyreoidismus, Schilddrüsenfunktionsfunktionsbereich, z. B. Kognition, Aufmerksamkeit, Sprache berücksichtigen • Im Rahmen der Psychodiagnostik: Vorliegen von Lernstörungen/Intelligenzminderung sowie komorbiden körperlichen Erkrankungen, Symptomen und Behandlungen berücksichtigen • Stärkung von Resilienz
Kardiologie	• Fallot'sche Tetralogie	• Abklärung auf mögliche Erkrankungen anhand kardiologischer Untersuchung	

	• Truncus arteriosus communis • Isolierter Ventrikelseptumdefekt • Atriumseptumdefekt Bei 22q11.2Del noch zusätzlich: • Pulmonalatresie mit Ventrikelseptumdefekt • Unterbrochenem Aortenbogen mit Ventrikelseptumdefekt • Aortenbogenanomalien	• EKG • Echokardiogramm Bei Auffälligkeiten ggf. Ergänzung durch: • Herzkatheteruntersuchung • Thorax-CT bzw. Kardio-MRT	
Endokrinologie	• Hypoparathyreoidismus • Schilddrüsendysfunktion • Störung im Glucose-Stoffwechsel	• Regelmäßige (im Kindes- und Jugendalter jährliche) oder bei klinischen Symptomen Abklärung auf mögliche Erkrankungen und Kontrolle von • PTH • Serumkalzium • Kreatinin (bei nachgewiesenem Hypoparathyroidismus) • TSH • 25-Hydroxy-Vitamin D	Betroffene und Bezugspersonen über die potentiellen Symptome von Hypokalzämie informieren

Tabelle 2: Zusammenfassende Tabelle zum Vorgehen der Versorgung bei Begleiterkrankungen

Fachgebiet	Bezug	Handlungsempfehlung	Anmerkungen
HNO, MKG, Phoniatrie und Pädaudiologie	Grundsätzlich	Behandlung entsprechend den jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register	
	Bei velopharyngealer Schlussinsuffizienz	• Operative Versorgung bei velopharyngealer Schlussinsuffizienz erst nach genauer Darstellung/Klärung des zugrundeliegenden morphologisch-funktionellen Problems • Objektivierung des velopharyngealen Verschlussmusters durch transnasale Endoskopie und/oder Videofluoroskopie	• Indikationsstellung zu einer OP und Auswahl des jeweiligen Operationsverfahrens basierend auf der instrumentellen Objektivierung des Verschlussmusters • Konservative Beübung einer Operation im Zweifel voranstellen
	Velopharyngealer Schlussinsuffizienz morphologischer Ursache	Durchführung einer sprechunterstützenden Operation	Auswahl der Operationstechnik entsprechend dem individuellen Problem
	Bei velopharyngealer Schlussinsuffizienz funktioneller Ursache	Durchführung einer sprechunterstützenden Operation möglich, wenn konservativ keine Therapiefortschritte erzielt	Auswahl der Operationstechnik entsprechend dem individuellen Problem
	Vor sprechunterstützender Operationen	Palpation der Rachenhinterwand, ggf. Nasopharyngoskopie und/oder bildgebende Darstellung der prävertebralen Halsgefäßsituation	Möglichkeit eines aberranten Gefäßverlaufs in Aufklärung vor OP einbeziehen

	Adenotomie	• Indikation für eine Adenotomie sehr streng stellen, da diese eine Hypernasalität irreversibel verschlechtern oder verursachen kann. • Konservative Maßnahmen wie z. B. kortikoidhaltige Nasensprays einer operativen Versorgung grundsätzlich vorziehen.	Bei zwingender Indikation Erwägung einer lateralen Adenotomie zur Freilegung der Tubenostien
Immunologie, Hämatologie und Onkologie	Grundsätzlich	Versorgung entsprechend den jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register	
	Impfungen mit Totimpfstoffen	Impfungen mit Totimpfstoffen gemäß STIKO-Impfempfehlungen durchführen	Evaluation und Beratung durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störungen der Immunität
	Impfungen mit Lebendimpfstoffen	Vor Lebendimpfungen eine qualifizierte immunologischen Evaluation und Beratung einholen	Evaluation und Beratung durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störungen der Immunität
	Umgang im Falle von Transfusion	Im Säuglingsalter grundsätzlich bestrahlte Blutkonserven verwenden	• Evaluation und Beratung durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störungen der Immunität (s. Abklärung bei Erstdiagnose) • Weitergabe von Empfehlungen zum Umgang im Falle von Transfusionen durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störungen der Immunität (s. Abklärung bei Erstdiagnose)

Neuropädiatrie, Epileptologie, Wachstum und Entwicklung	Grundsätzlich	Bei Vorliegen von Wachstums- und Entwicklungsstörungen sowie neurologischen Erkrankungen Behandlung entsprechend den jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register	
Orthopädie	Grundsätzlich	Behandlung entsprechend den jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register	
Psychische Gesundheit	Grundsätzlich	Bei Vorliegen psychischer Störungen eine Behandlung entsprechend den jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register	
	Psychotische Erkrankungen	Bei Aufklärung über eine Behandlung psychotischer Erkrankungen mit Antipsychotika Anmerkungen beachten	Laut aktuellem Wissensstand hat das Vorliegen des Deletionssyndrom 22q11.2 keinen Einfluss auf den Wirkeffekt, aber ist möglicherweise mit mehr und schwerwiegenderen unerwünscht auftretenden Wirkungen assoziiert, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.
	Affektive Erkrankungen, Angst- und Zwangserkrankungen	Bei Aufklärung über eine Behandlung affektiver Erkrankungen, Angst- und Zwangserkrankungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) Anmerkungen beachten	Laut aktuellem Wissensstand scheint das Vorliegen des Deletionssyndrom 22q11.2 keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben und nicht mit einer erhöhten Rate an UAW einherzugehen, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.

	AD(H)S	Bei der Aufklärung über eine Behandlung von AD(H)S mit Psychostimulanzien Anmerkung beachten	Laut aktuellem Wissensstand scheint das Vorliegen des Deletionssyndrom 22q11.2 keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben. Möglicherweise ist mit dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen bereits bei niedrigeren Dosen zu rechnen, wobei hier noch deutlicher Forschungsbedarf besteht.
	Im Falle einer Psychopharmakotherapie	Eindosierung eines Psychopharmakons kann nach dem Motto „starte niedrig, steigere langsam“ erfolgen	
	Grundsätzlich	Fördern von Resilienz sowie Umsetzung von Angeboten zum gezielten Aufbau von Resilienz; Noxen und Überforderung vermeiden	
Kardiologie	Grundsätzlich	Bei angeborenem Herzfehler Behandlung entsprechend den jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register	
	Transition	Bei Transition ins Erwachsenenalter: besondere Beachtung in der kardiologischen Versorgung zur Gewährleistung einer kontinuierlichen Gesundheitsversorgung	Bei der Versorgung von erwachsener Patienten mit 22q11.2DS und komplexen Herzfehlern: Einbezug überregionaler EMAH-Zentren
		Das möglicherweise erhöhte perioperative Risiko bei 22q11.2Del (in Bezug auf Krankenhausaufenthalt, Intensivpflege, Infektionen, Beatmung, Komplikationen) bei der Be-	

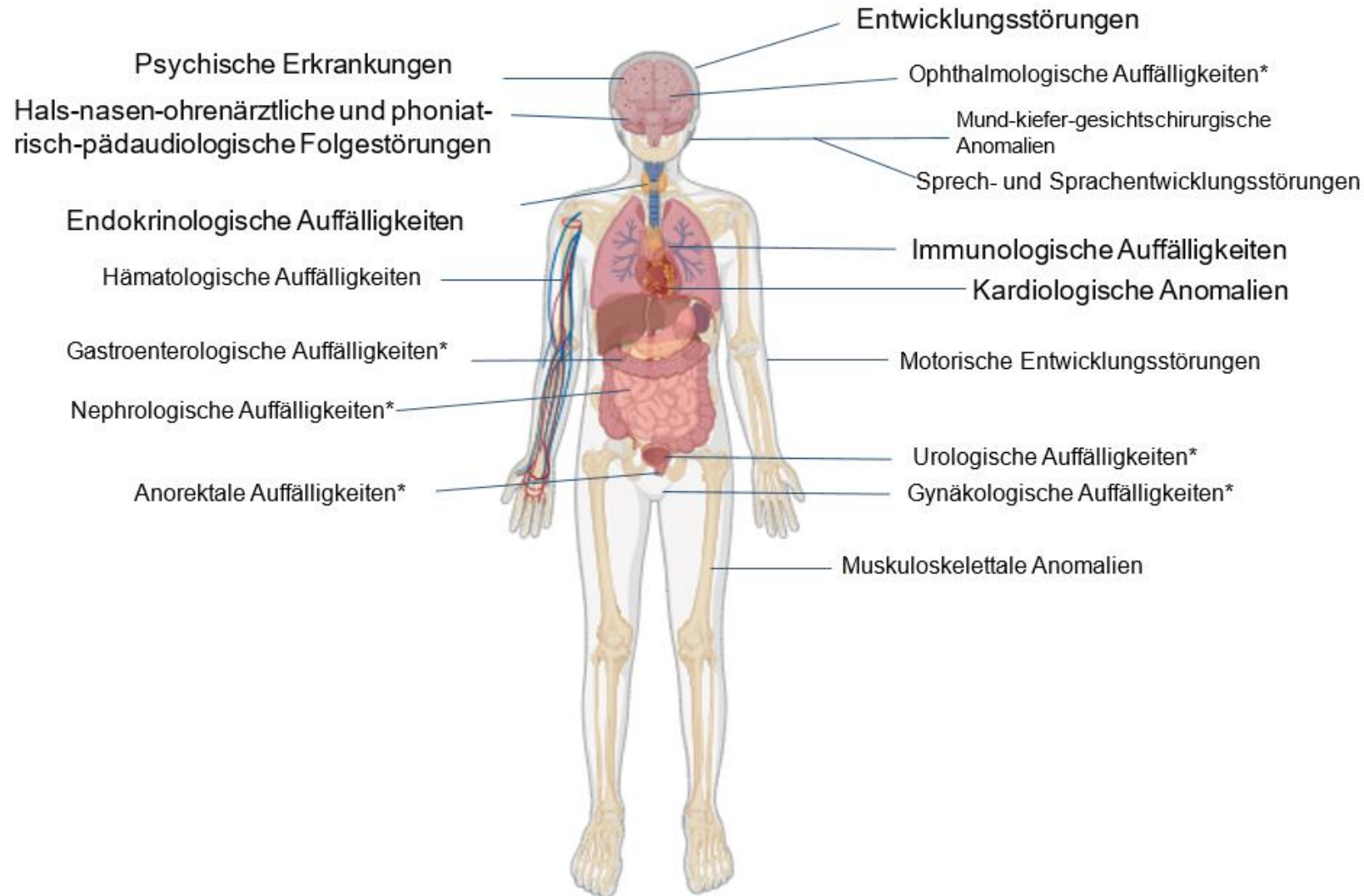
		handlung angeborener Herzfehler von Behandelnden berücksichtigen und Einbezug in die Aufklärung	
	Angeborene Herzfehler mit der Notwendigkeit einer operativen Versorgung	Bei der Aufklärung vor einer Operation von angeborenen Herzfehlern: Vermittlung, dass laut aktuellem Wissensstand das Vorliegen des Deletionssyndrom 22q11.2 keinen Einfluss auf das perioperative Mortalitätsrisiko zu haben scheint	Noch deutlicher Forschungsbedarf
Endokrinologie	Grundsätzlich	Behandlung entsprechend den jeweiligen Leitlinien im AWMF-Register bzw. international verfügbaren Leitlinien	
	Körperliche Stresssituationen (Perinatal, im Falle von Schwangerschaft, perioperativ und bei akuten Erkrankungen)	Gezielte Calciumüberwachung z.B. perioperativ, perinatal, während der Schwangerschaft und bei akuten Erkrankungen umsetzen	
Humangenetik	Grundsätzlich	Betroffenen bzw. deren Eltern eine genetische Beratung anbieten (siehe Gendiagnostikgesetz).	• Besprechung von Krankheitsverlauf, Krankheitsmanagement und Wiederholungsrisiko • Eltern eine genetische Testung der Region 22q11.2 anbieten, auch wenn diese klinisch unauffällig scheinen
	Bei offener Familienplanung	Betroffenen bzw. deren Eltern eine gezielte fachärztliche genetische Beratung hinsichtlich Fragen zur Reproduktion anbieten	

Tabelle 3 Checkliste nach Erstdiagnose

HNO, MKG, Phoniatrie und Pädaudiologie	
Abklärung von Anomalien im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich, hals-nasen-ohrenärztliche und phoniatriisch-pädaudiologische Folgestörungen durch interdisziplinäre Zentren	
Bei Verdacht auf velopharyngeale Schlussinsuffizienz objektive Darstellung der velopharyngealen Funktion (mittels Nasopharyngoendoskopie/Videofluoroskopie)	
Immunologie, Hämatologie und Onkologie	
Abklärung auf immunologische und hämatologische Auffälligkeiten durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störung der Immunität	
T- und B-Zell-Phänotypisierung (CD3, CD4, CD8 Zell-Zahl, + Anteil naiver CD4 T-Zellen (CD4/CD45RA)	
B-Zellzahl (CD19) und Anteil der klassengewechselten Gedächtnis-B-Zellen (CD19 Zellzahl und CD19/ CD27+IgM-)	
IgG-, IgA-, IgM- und IgE-Spiegel	
Impfanamnese in Verbindung mit einer Bestimmung der Antikörper gegen Tetanus	
Empfehlungen zu Impfungen	
Empfehlungen zum Umgang im Falle von Transfusionen	
Neuropädiatrie, Epileptologie, Wachstum und Entwicklung	
Abklärung bei Verdacht auf epileptische Anfälle	
Überwachung hinsichtlich Auffälligkeiten in Längen- und Gewichtsentwicklung	
Bei Hinweisen Abklärung auf Sprech- und Sprachentwicklungsstörungen	
Abklärung auf motorische Entwicklungsstörungen	
Abklärung auf Entwicklungsstörungen	
Orthopädie	
Abklärung auf muskuloskelettale Anomalien	
Psychische Gesundheit	
Abklärung auf psychische Erkrankungen niederschwellig bei Hinweisen auf entsprechende Symptomatik	
Im Rahmen der Psychodiagnostik besondere Berücksichtigung von Lernstörungen/Intelligenzminderung sowie komorbiden körperlichen Erkrankungen, Symptome und Behandlungen	
Engmaschige Weiterbetreuung	
Förderung von Resilienz	
Kardiologie	
Abklärung auf angeborene kardiovaskuläre Anomalien	
Kardiologische Untersuchung, EKG, Echokardiogramm	
Bei Auffälligkeiten ggf. Ergänzung durch: Herzkatheteruntersuchung, Thorax-CT bzw. Kardio-MRT	
Endokrinologie	
Abklärung und regelmäßige Kontrolle von endokrinologischen Auffälligkeiten. Kontrolle von PTH, Serumkalzium, Kreatinin (bei nachgewiesenem Hypoparathyroidismus), TSH und 25-Hydroxy-Vitamin D	

Humangenetik	
Genetische Beratung anbieten, Eltern genetische Testung anbieten, bei ungewöhnlicher Symptomatik zusätzliche weitergehende genetische Testung.	

Abbildung 2 Grafische Darstellung der möglichen betroffenen Organsysteme



*Diese Leitlinie legt aufgrund bisher mangelnder Expertenzentren in Deutschland keinen Fokus auf diese Teilgebiete.

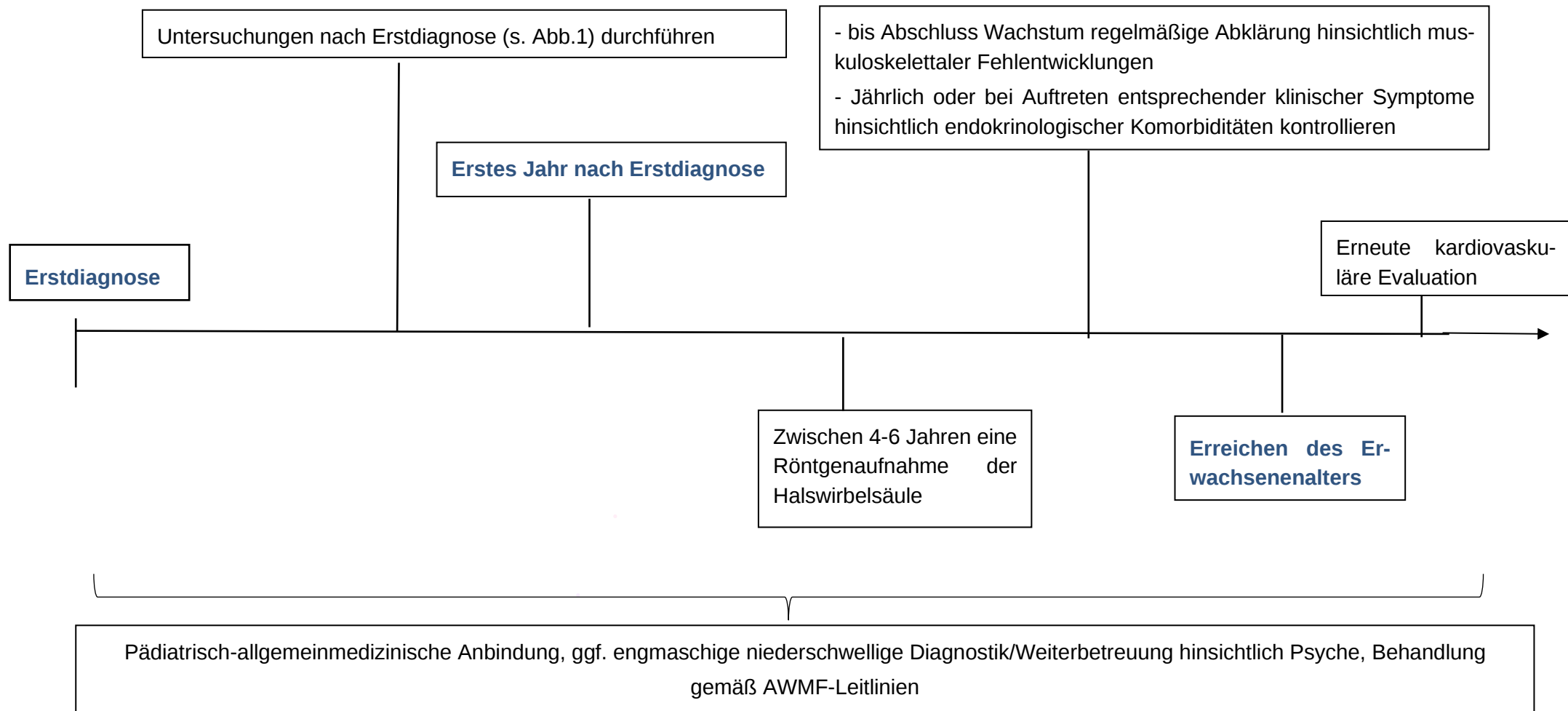
Abbildung 3 Timeline

Tabelle 4 Inhalte von Beratung

Fachbereich	Procedere	Empfehlungsart/-grad
Kardiologie	Über möglicherweise erhöhtes perioperatives Risiko (in Bezug auf Krankenhausaufenthalt, Intensivpflege, Infektionen, Beatmung, Komplikationen) bei Behandlung angeborener Herzfehler bei 22q11.2Del in der Aufklärung informieren	Evidenzbasiert, B sollte
	In der Aufklärung vor OP darüber informieren, dass 22q11.2Del keinen Einfluss auf das perioperative Mortalitätsrisiko zu haben scheint	Evidenzbasiert, 0 kann
Psychiatrie	Bei der Aufklärung über eine Behandlung psychotischer Erkrankungen mit Antipsychotika vermitteln, dass das Vorliegen von 22q11.2Del keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben scheint	Evidenzbasiert, B sollte
	Bei der Aufklärung über eine Behandlung psychotischer Erkrankungen mit Antipsychotika vermitteln, dass das Vorliegen von 22q11.2Del möglicherweise mit mehr und schwerwiegenderen unerwünscht auftretenden Wirkungen assoziiert ist	Evidenzbasiert, 0 kann
	Bei der Aufklärung über eine Behandlung affektiver Erkrankungen, Angst- und Zwangserkrankungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) vermitteln, dass das Vorliegen von 22q11.2Del keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben scheint	Evidenzbasiert, 0 kann
	Bei der Aufklärung über eine Behandlung affektiver Erkrankungen, Angst- und Zwangserkrankungen mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) vermitteln, dass das Vorliegen von 22q11.2Del nicht mit einer erhöhten Rate an UAW einherzugehen scheint	Evidenzbasiert, 0 kann
	Bei der Aufklärung über eine Behandlung von AD(H)S mit Psychostimulanzien vermitteln, dass das Vorliegen von 22q11.2Del keinen Einfluss auf den Wirkeffekt zu haben scheint	Evidenzbasiert, B sollte
	Bei der Aufklärung über eine Behandlung von AD(H)S mit Psychostimulanzien vermitteln, dass beim Vorliegen von 22q11.2Del möglicherweise mit dem Auftreten von unerwünschten Wirkungen bereits bei niedrigeren Dosen zu rechnen ist	Evidenzbasiert, 0 kann
Immunologie, Hämatologie, Onkologie	Empfehlungen zu Impfungen durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störungen der Immunität geben	EK, B sollte
	Empfehlungen zum Umgang im Falle von Transfusionen durch Ärzt*innen mit Erfahrung in der Behandlung von angeborenen Störungen der Immunität geben	EK, B sollte

HNO, MKG, Phoniatrie und Pädaudiologie	Möglichkeit eines aberranten Gefäßverlaufs im Bereich der prävertebralen Halsgefäße mit daraus möglicherweise resultierender Inoperabilität bei Patient*innen mit 22q11.2DS von Behandelnden vor einer sprechunterstützenden Operation berücksichtigen (Palpation der Rachenhinterwand, ggf. Nasopharyngoskopie und/oder bildgebende Darstellung der prävertebralen Halsgefäßsituation) und in die Aufklärung einbeziehen	EK, A soll
Endokrinologie	Betroffene von 22q11.2DS und Bezugspersonen über potentielle Symptome von Hypokalzämie informieren	EK, A soll
Humangenetik	In der genetischen Beratung Informationen hinsichtlich Krankheitsverlauf, Krankheitsmanagement und Wiederholungsrisiko besprechen	EK, A soll
	Patient*innen mit 22q11.2DS bzw. deren Eltern bei offener Familienplanung eine gezielte fachärztliche genetische Beratung hinsichtlich Fragen zur Reproduktion anbieten	EK, A soll

14 Referenzen

1. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JAS et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* 2016. Available from: URL: <https://www.nature.com/articles/nrdp201571>.
2. Hoeffding LK, Trabjerg BB, Olsen L, Mazin W, Sparsø T, Vangkilde A et al. Risk of Psychiatric Disorders Among Individuals With the 22q11.2 Deletion or Duplication: A Danish Nationwide, Register-Based Study. *JAMA Psychiatry* 2017; 74(3):282–90.
3. Olsen L, Sparsø T, Weinsheimer SM, Dos Santos, M. B. Q., Mazin W, Rosengren A et al. Prevalence of rearrangements in the 22q11.2 region and population-based risk of neuropsychiatric and developmental disorders in a Danish population: a case-cohort study. *Lancet Psychiatry* 2018; 5(7):573–80.
4. Óskarsdóttir S, Boot E, Crowley TB, Loo JCY, Arganbright JM, Armando M et al. Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2023; 25(3):100338.
5. Botto LD, May K, Fernhoff PM, Correa A, Coleman K, Rasmussen SA et al. A population-based study of the 22q11.2 deletion: phenotype, incidence, and contribution to major birth defects in the population. *Pediatrics* 2003; 112(1 Pt 1):101–7.
6. Oskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004; 89(2):148–51.
7. Auerbach VH, DiGeorge AM. Genetic mechanism producing multiple enzyme defects: A review of unexplained cases and a new hypothesis. *Am J Med Sci* 1965; 249:718–47.
8. Blagojevic C, Heung T, Theriault M, Tomita-Mitchell A, Chakraborty P, Kernohan K et al. Estimate of the contemporary live-birth prevalence of recurrent 22q11.2 deletions: a cross-sectional analysis from population-based newborn screening. *CMAJ Open* 2021; 9(3):E802-E809.
9. McDonald-McGinn DM. 22q11.2 deletion - a tiny piece leading to a big picture. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1):33.
10. Kapadia RK, Bassett AS. Recognizing a common genetic syndrome: 22q11.2 deletion syndrome; 2008. Available from: URL: <https://www.cmaj.ca/content/178/4/391.short>.
11. Emanuel BS. Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22q11.2 rearrangements; 2008.
12. Cohen E, Chow EWC, Weksberg R, Bassett AS. Phenotype of adults with the 22q11 deletion syndrome: A review; 1999.
13. Robin NH, Shprintzen RJ. Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2; 2005.
14. Goldmuntz E, Driscoll D, Budarf ML, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Biegel JA et al. Microdeletions of chromosomal region 22q11 in patients with congenital conotruncal cardiac defects; 1993. Available from: URL: https://img.bmj.com/content/30/10/807.short?casa_token=zzsgejiwxcaaaaa:rk8pic_tpolxsk4xutgefj14jyoohpw1ew-sfhclmjgh-gke9dsxdvw8oib4biqbaest6taw0x6z.

15. Carotti A, Digilio MC, Piacentini G, Saffirio C, Di Donato RM, Marino B. Cardiac defects and results of cardiac surgery in 22q11.2 deletion syndrome; 2008.
16. Hou HT, Chen HX, Wang XL, Yuan C, Yang Q, Liu ZG et al. Genetic characterisation of 22q11.2 variations and prevalence in patients with congenital heart disease. *Arch Dis Child* 2020; 105(4):367–74.
17. Jolin EM, Weller RA, Weller EB. Psychosis in children with velocardiofacial syndrome (22q11.2 deletion syndrome); 2009. Available from: URL: https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-009-0016-y&casa_token=t37hbbvfwcAAAA:rg4hsaufm-sejdktrtry_uouecu253jsyinlvnhm73dotzkon12lzkuygig6uluwquieug6atrmrghfnpxgra.
18. Fung WLA, McEvilly R, Fong J, Silversides C, Chow E, Bassett A. Elevated prevalence of generalized anxiety disorder in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2010; 167(8):998.
19. Jolin EM, Weller RA, Jessani NR, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, Weller EB. Affective disorders and other psychiatric diagnoses in children and adolescents with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Journal of Affective Disorders* 2009; 119(1-3):177–80.
20. Schneider M, Debbane M, Bassett AS, Chow EWC, Fung WLA, van den Bree MBM et al. Psychiatric Disorders From Childhood to Adulthood in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 2014; 171(6):627–39.
21. Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome; 1999.
22. Bassett AS, Costain G, Marshall CR. Neuropsychiatric aspects of 22q11.2 deletion syndrome: considerations in the prenatal setting; 2017.
23. Boot E, Óskarsdóttir S, Loo JCY, Crowley TB, Orchanian-Cheff A, Andrade DM et al. Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genetics in Medicine* 2023.
24. McDonald-McGinn DM, Tonnesen MK, Laufer-Cahana A, Finucane B, Driscoll DA, Emanuel BS et al. Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: cast a wide FISHing net! *Genetics in Medicine* 2001; 3(1):23–9.
25. Bassett AS, McDonald-McGinn DM, Devriendt K, Digilio MC, Goldenberg P, Habel A et al. Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome; 2011. Available from: URL: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(11\)00244-7/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(11)00244-7/fulltext).
26. Liu APY, Chow P-C, Lee PPW, Mok GTK, Tang W-F, Lau ET et al. Under-recognition of 22q11.2 deletion in adult Chinese patients with conotruncal anomalies: implications in transitional care; 2014 [cited 2024 Mar 15].
27. Benn P, Iyengar S, Crowley TB, Zackai EH, Burrows EK, Moshkevich S et al. Pediatric healthcare costs for patients with 22q11.2 deletion syndrome; 2017.

28. Fung WLA, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EWC et al. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome; 2015. Available from: URL: <https://www.nature.com/articles/gim2014175>.
29. Gesellschaft für Transitionsmedizin e.V. Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin: S3-Leitlinie; 2021 [cited 2023 May 16]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/186-001l_S3_Transition_Paediatrie_Erwachsenenmedizin_2021-04.pdf.
30. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP). Intelligenzminderung; 2021 [cited 2023 May 16]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-042l_S2k_Intelligenzminderung_2021-09.pdf.
31. Bartik LE, Hughes SS, Tracy M, Feldt MM, Zhang L, Arganbright J et al. 22q11.2 duplications: Expanding the clinical presentation. *Am J Med Genet* 2022; 188A(3):779–87.
32. Mary L, Lavillaureix A, Perrot A, Loget P, Launay E, Leborgne A-S et al. Prenatal phenotype of 22q11 micro-duplications: A systematic review and report on 12 new cases. *Eur J Med Genet* 2022; 65(2):104422. Available from: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769721222000039>.
33. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz): GenDG; 2009 [cited 2024 Apr 11]. Available from: URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/gendg/GenDG.pdf>.
34. Floriani MA, Santos AS, Diniz BL, Glaeser AB, Zen PGR, Rosa RMF. 22q11 Copy Number Variations in a Brazilian Cohort of Children with Congenital Heart Disorders. *Molecular Syndromology* 2022.
35. Evans WN, Acherman RJ, Berthoty D, Mayman GA, Ciccolo ML, Carrillo SA et al. Right aortic arch with situs solitus. *Congenit Heart Dis* 2018; 13(4):624–7.
36. Decker R de, Bruwer Z, Hendricks L, Schoeman M, Schutte G, Lawrenson J. Predicted v. real prevalence of the 22q11.2 deletion syndrome in children with congenital heart disease presenting to Red Cross War Memorial Children's Hospital, South Africa: A prospective study. *S Afr Med J* 2016; 106(6 Suppl 1):S82-6.
37. Geddes GC, Butterly M, Sajan I. FISH for 22q11.2 deletion not cost-effective for infants with congenital heart disease with microarray. *Pediatr Cardiol* 2015; 36(3):531–6.
38. Huber J, Peres VC, Castro AL de, dos Santos TJ, Da Fontoura Beltrão L, Baumont AC de et al. Molecular screening for 22Q11.2 deletion syndrome in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2014; 35(8):1356–62.
39. Baker K, Sanchez-de-Toledo J, Munoz R, Orr R, Kiray S, Shiderly D et al. Critical Congenital Heart Disease: Utility of Routine Screening for Chromosomal and Other Extracardiac Malformations. *Congenital Heart Disease* 2012; 7(2):145–50.
40. Frigerio M, Passeri E, Filippis T de, Rusconi D, Valaperta R, Carminati M et al. SNPs and real-time quantitative PCR method for constitutional allelic copy number determination, the VPRED1 marker case. *BMC Med Genet* 2011; 12:61.

41. Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, Riehle-Colarusso T, Martin CL, Cragan JD et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol* 2011; 32(8):1147–57.
42. Zeinaloo AA, Kiani A, Akbari-Ashagh P, Noori-Dalooi MR, Ghadami-Yazdi E, Sahokbar T et al. Microdeletion Study in Children with Selective Congenital Heart Disease; an Iranian Multicenter Study. *Iranian Journal of Pediatrics* 2009; 19(1):11–7.
43. Fung WL, Chow EW, Webb GD, Gatzoulis MA, Bassett AS. Extracardiac features predicting 22q11.2 deletion syndrome in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 131(1):51–8.
44. Rosa RFM, Pilla CB, Pereira VLB, Flores JAM, Golendziner E, Koshiyama DB et al. 22q11.2 deletion syndrome in patients admitted to a cardiac pediatric intensive care unit in Brazil. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2008; 146A(13):1655–61.
45. Rauch R, Rauch A, Koch A, Zink S, Kaulitz R, Girisch M et al. Laterality of the aortic arch and anomalies of the subclavian artery-reliable indicators for 22q11.2 deletion syndromes? *Eur J Pediatr* 2004; 163(11):642–5.
46. Gawde H, Patel ZM, Khatkhatey MI, D'Souza A, Babu S, Adhia R et al. Chromosome 22 microdeletion by F.I.S.H. in isolated congenital heart disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73(10):885–8.
47. Schellberg R, Schwanitz G, Grävinghoff L, Kallenberg R, Trost D, Raff R et al. New trends in chromosomal investigation in children with cardiovascular malformations. *Cardiol Young* 2004; 14(6):622–9.
48. Borgmann S, Luhmer I, Arslan-Kirchner M, Kallfelz HC, Schmidtke J. A search for chromosome 22q11.2 deletions in a series of 176 consecutively catheterized patients with congenital heart disease: no evidence for deletions in non-syndromic patients. *Eur J Pediatr* 1999; 158(12):958–63.
49. Fokstuen S, Arbenz U, Artan S, Dutly F, Bauersfeld U, Brecevic L et al. 22q11.2 deletions in a series of patients with non-selective congenital heart defects: incidence, type of defects and parental origin. *Clin Genet* 1998; 53(1):63–9.
50. Miletic A, Stojanovic JR, Parezanovic V, Rsovac S, Drakulic D, Soldatovic I et al. Genetic evaluation of newborns with critical congenital heart defects admitted to the intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2021; 180(10):3219–27.
51. Zhang X, Xu Y, Liu D, Geng J, Chen S, Jiang Z et al. A modified multiplex ligation-dependent probe amplification method for the detection of 22q11.2 copy number variations in patients with congenital heart disease. *BMC Genomics* 2015; 16(1):364.
52. Agergaard P, Olesen C, Østergaard JR, Christiansen M, Sørensen KM. The prevalence of chromosome 22q11.2 deletions in 2,478 children with cardiovascular malformations. A population-based study. *Am J Med Genet A* 2012; 158a(3):498–508.
53. Agergaard P, Olesen C, Østergaard JR, Christiansen M, Sørensen KM. Chromosome 22q11.2 duplication is rare in a population-based cohort of Danish children with cardiovascular malformations. *Am J Med Genet A* 2012; 158a(3):509–13.

54. Delea M, Espeche LD, Bruque CD, Bidondo MP, Massara LS, Oliveri J et al. Genetic Imbalances in Argentinean Patients with Congenital Conotruncal Heart Defects. *Genes* 2018; 9(9).
55. Warburton D, Ronemus M, Kline J, Jobanputra V, Williams I, Anyane-Yeboah K et al. The contribution of de novo and rare inherited copy number changes to congenital heart disease in an unselected sample of children with conotruncal defects or hypoplastic left heart disease. *Hum Genet* 2014; 133(1):11–27.
56. Peyvandi S, Lupo PJ, Garbarini J, Woyciechowski S, Edman S, Emanuel BS et al. 22q11.2 deletions in patients with conotruncal defects: data from 1,610 consecutive cases. *Pediatr Cardiol* 2013; 34(7):1687–94.
57. Anilkumar A, Kappanayil M, Thampi MV, Nampoothiri S, Sundaram KR, Vasudevan DM. Variation in prevalence of chromosome 22q11 deletion in subtypes of conotruncal defect in 254 children. *Acta Paediatr* 2011; 100(9):e97-100.
58. Xu YJ, Wang J, Xu R, Zhao PJ, Wang XK, Sun HJ et al. Detecting 22q11.2 deletion in Chinese children with conotruncal heart defects and single nucleotide polymorphisms in the haploid TBX1 locus. *BMC Med Genet* 2011; 12:169.
59. Ziolkowska L, Kawalec W, Turska-Kmiec A, Krajewska-Walasek M, Brzezinska-Rajszys G, Daszkowska J et al. Chromosome 22q11.2 microdeletion in children with conotruncal heart defects: frequency, associated cardiovascular anomalies, and outcome following cardiac surgery. *Eur J Pediatr* 2008; 167(10):1135–40.
60. Beauchesne LM, Warnes CA, Connolly HM, Ammass NM, Grogan M, Jalal SM et al. Prevalence and clinical manifestations of 22q11.2 microdeletion in adults with selected conotruncal anomalies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(4):595–8.
61. Rauch A, Zink S, Zweier C, Thiel CT, Koch A, Rauch R et al. Systematic assessment of atypical deletions reveals genotype-phenotype correlation in 22q11.2. *Journal of Medical Genetics* 2005; 42(11):871–6.
62. Anaclerio S, Di Ciommo V, Michielon G, Digilio MC, Formigari R, Picchio FM et al. Conotruncal heart defects: impact of genetic syndromes on immediate operative mortality. *Ital Heart J* 2004; 5(8):624–8.
63. Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(2):492–8.
64. Iserin L, Lonlay P de, Viot G, Sidi D, Kachaner J, Munnich A et al. Prevalence of the microdeletion 22q11 in newborn infants with congenital conotruncal cardiac anomalies. *Eur J Pediatr* 1998; 157(11):881–4.
65. Halder A, Jain M, Chaudhary I, Kabra M. Prevalence of 22q11.2 microdeletion in 146 patients with cardiac malformation in a referral hospital of North India. *BMC Med Genet* 2010; 11:101.
66. Chung MY, Lu JH, Chien HP, Hwang B. Chromosome 22q11 microdeletion in conotruncal heart defects: Clinical presentation, parental origin and de novo mutations. *International Journal of Molecular Medicine* 2001; 7(5):501–5.

67. Rauch R, Hofbeck M, Zweier C, Koch A, Zink S, Trautmann U et al. Comprehensive genotype-phenotype analysis in 230 patients with tetralogy of Fallot. *J Med Genet* 2010; 47(5):321–31.
68. Gioli-Pereira L, Pereira AC, Bergara D, Mesquita S, Lopes AA, Krieger JE. Frequency of 22q11.2 microdeletion in sporadic non-syndromic tetralogy of Fallot cases. *Int J Cardiol* 2008; 126(3):374–8.
69. Maeda J, Yamagishi H, Matsuoka R, Ishihara J, Tokumura M, Fukushima H et al. Frequent association of 22q11.2 deletion with tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet* 2000; 92(4):269–72.
70. van Engelen K, Topf A, Keavney BD, Goodship JA, van der Velde ET, Baars MJH et al. 22q11.2 Deletion Syndrome is under-recognised in adult patients with tetralogy of Fallot and pulmonary atresia. *Heart* 2010; 96(8):621–4.
71. Amati F, Mari A, Digilio MC, Mingarelli R, Marino B, Giannotti A et al. 22q11 Deletions in Isolated and Syndromic Patients with Tetralogy of Fallot. *Human Genetics* 1995; 95(5):479–82.
72. McElhinney DB, Driscoll DA, Levin ER, Jawad AF, Emanuel BS, Goldmuntz E. Chromosome 22q11 deletion in patients with ventricular septal defect: frequency and associated cardiovascular anomalies. *Pediatrics* 2003; 112(6 Pt 1):e472.
73. Koen L, Niehaus DJH, Wright G, Warnich L, Jong G de, Emsley RA et al. Chromosome 22q11 in a Xhosa schizophrenia population. *Samj South African Medical Journal* 2012; 102(3):165–6.
74. Bassett AS, Costain G, Fung WLA, Russell KJ, Pierce L, Kapadia R et al. Clinically detectable copy number variations in a Canadian catchment population of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2010; 44(15):1005–9.
75. Arinami T, Ohtsuki T, Takase K, Shimizu H, Yoshikawa T, Horigome H et al. Screening for 22q11 deletions in a schizophrenia population. *Schizophr Res* 2001; 52(3):167–70.
76. Karayiorgou P, Morris MA, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1995; 92(17):7612–6.
77. Pawlowska B, Tonmankiewicz-Zawadzka A, Ilnicka A, Bogdanowicz J, Wciorka J, Szafarski T et al. A study on the occurrence of the deletion 22q11.2 in patients affected with a psychiatric disease. *Psychiatria Polska* 2007; 41(2):251–60.
78. Cheng MC, Chien WH, Huang YS, Fang TH, Chen CH. Translational Study of Copy Number Variations in Schizophrenia. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; 23(1).
79. Kushima I, Aleksic B, Nakatochi M, Shimamura T, Okada T, Uno Y et al. Comparative Analyses of Copy-Number Variation in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia Reveal Etiological Overlap and Biological Insights. *Cell Rep* 2018; 24(11):2838–56.

80. Buizer-Voskamp JE, Muntjewerff JW, Strengman E, Sabatti C, Stefansson H, Vorstman JAS et al. Genome-Wide Analysis Shows Increased Frequency of Copy Number Variation Deletions in Dutch Schizophrenia Patients. *Biological Psychiatry* 2011; 70(7):655–62.
81. Horowitz A, Shifman S, Rivlin N, Pisanté A, Darvasi A. A survey of the 22q11 microdeletion in a large cohort of schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2005; 73(2-3):263–7.
82. Ivanov D, Kirov G, Norton N, Williams HJ, Williams NM, Nikolov I et al. Chromosome 22q11 deletions, velo-cardio-facial syndrome and early-onset psychosis - Molecular genetic study. *British Journal of Psychiatry* 2003; 183:409–13.
83. Li ZQ, Chen JH, Xu YF, Yi QZ, Ji WD, Wang P et al. Genome-wide Analysis of the Role of Copy Number Variation in Schizophrenia Risk in Chinese. *Biological Psychiatry* 2016; 80(4):331–7.
84. Rees E, Walters JTR, Georgieva L, Isles AR, Chambert KD, Richards AL et al. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *British Journal of Psychiatry* 2014; 204(2):108–14.
85. Kirov G, Grozeva D, Norton N, Ivanov D, Mantripragada KK, Holmans P et al. Support for the involvement of large copy number variants in the pathogenesis of schizophrenia. *Human Molecular Genetics* 2009; 18(8):1497–503.
86. Brunet A, Armengol L, Pelaez T, Guillamat R, Vallès V, Gabau E et al. Failure to detect the 22q11.2 duplication syndrome rearrangement among patients with schizophrenia. *Behav Brain Funct* 2008; 4:10.
87. Hoogendoorn MLC, Vorstman JAS, Jalali GR, Selten JP, Sinke RJ, Emanuel BS et al. Prevalence of 22q11.2 deletions in 311 Dutch patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008; 98(1-3):84–8.
88. Ahn K, Gotay N, Andersen TM, Anvari AA, Gochman P, Lee Y et al. High rate of disease-related copy number variations in childhood onset schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2014; 19(5):568–72.
89. Rees E, Kirov G, Sanders A, Walters JT, Chambert KD, Shi J et al. Evidence that duplications of 22q11.2 protect against schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2014; 19(1):37–40.
90. Xu MY, Ji YT, Zhang T, Jiang XD, Fan Y, Geng J et al. Clinical Application of Chromosome Microarray Analysis in Han Chinese Children with Neurodevelopmental Disorders. *Neuroscience Bulletin* 2018; 34(6):981–91.
91. Ogilvie CM, Moore J, Daker M, Palferman S, Docherty Z, Imgsac. Chromosome 22q11 deletions are not found in autistic patients identified using strict diagnostic criteria. *American Journal of Medical Genetics* 2000; 96(1):15–7.
92. Cai G, Edelmann L, Goldsmith JE, Cohen N, Nakamine A, Reichert JG et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification for genetic screening in autism spectrum disorders: efficient identification of known microduplications and identification of a novel microduplication in ASMT. *BMC Med Genomics* 2008; 1:50.

93. Gudmundsson OO, Walters GB, Ingason A, Johansson S, Zayats T, Athanasiu L et al. Attention-deficit hyperactivity disorder shares copy number variant risk with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry* 2019; 9(1):258.
94. Martin J, Hosking G, Wadon M, Agha SS, Langley K, Rees E et al. A brief report: de novo copy number variants in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Transl Psychiatry* 2020; 10(1):135.
95. Delorme R, Moreno-De-Luca D, Gennetier A, Maier W, Chaste P, Mössner R et al. Search for copy number variants in chromosomes 15q11-q13 and 22q11.2 in obsessive compulsive disorder. *BMC Med Genet* 2010; 11:100.
96. Westermann-Clark E, Meehan CA, Meyer AK, Dasso JF, Amre D, Ellison M et al. Primary Immunodeficiency in Children With Autoimmune Cytopenias: Retrospective 154-Patient Cohort. *Front Immunol* 2021; 12:649182.
97. Liao HC, Liao CH, Kao SM, Chiang CC, Chen YJ. Detecting 22q11.2 Deletion Syndrome in Newborns with Low T Cell Receptor Excision Circles from Severe Combined Immunodeficiency Screening. *J Pediatr* 2019; 204:219-224.e1.
98. Panamonta V, Wichajarn K, Wongswadiwat Y, Panamonta M, Pradubwong S, Chowchuen B. Assessment of Chromosome 22q11.2 Deletion in Patients with Isolated Cleft Palate: A Systematic Review of Prospective Studies. *J Med Assoc Thai* 2016; 99 Suppl 5:S194-8.
99. Maarse W, Rozendaal AM, Pajkrt E, Vermeij-Keers C, van der Mink Molen AB, van den Boogaard M-JH. A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated? *J Med Genet* 2012; 49(8):490–8.
100. Shouman N, Pabst B, Arslan-Kirchner M, Eckardt A, Schönweiler R, Ptok M et al. Search for deletion 22q11.2 in interphase nuclei of buccal mucosa of patients ascertained by isolated cleft palate: a new diagnostic approach. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32(2):198–200.
101. Wichajarn K, Panamonta O, Pradubwong S, Panamonta M, Weraarchakul W, Chowchuen B. Prevalence and type of associated syndromes in patients with cleft lip and cleft palate who received the treatment in Tawanchai Center until 4-5 years of age. *J Med Assoc Thai* 2014; 97 Suppl 10:S105-9.
102. Bashir MA, Hodgkinson PD, Montgomery T, Splitt M. 22q11 Deletion in children with cleft lip and palate - is routine screening justified? *Journal of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2008; 61(2):130–2.
103. Sivertsen A, Lie RT, Wilcox AJ, Abyholm F, Vindenes H, Haukanes BI et al. Prevalence of duplications and deletions of the 22q11 DiGeorge syndrome region in a population-based sample of infants with cleft palate. *Am J Med Genet A* 2007; 143a(2):129–34.
104. Prabodha LB, Dias DK, Nanayakkara BG, Silva DC de, Chandrasekharan NV, Ileyperuma I. Evaluation of 22q11.2 deletion in Cleft Palate patients. *Ann Maxillofac Surg* 2012; 2(2):121–6.
105. Karempelis P, Hagen M, Morrell N, Roby BB. Associated syndromes in patients with Pierre Robin Sequence. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 131:109842.

106. Nouri N, Memarzadeh M, Salehi M, Meamar R, Behnam M, Derakhshandeh F et al. Prevalence of 22q11.2 microdeletion syndrome in Iranian patients with cleft palate. *Adv Biomed Res* 2016; 5:201.
107. Vieira TP, Monteiro FP, Sgardioli IC, Souza J, Fett-Conte AC, Monlleó IL et al. Clinical Features in Patients With 22q11.2 Deletion Syndrome Ascertained by Palatal Abnormalities. *Cleft Palate Craniofac J* 2015; 52(4):411–6.
108. Monteiro FP, Vieira TP, Sgardioli IC, Molck MC, Damiano AP, Souza J et al. Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphic evaluation of 194 individuals and review of the literature. *European Journal of Pediatrics* 2013; 172(7):927–45.
109. Boorman JG, Varma S, Ogilvie CM. Velopharyngeal incompetence and chromosome 22q11 deletion. *Lancet* 2001; 357(9258):774.
110. John HE, Koutsoulieri L, Shaw A, Lin JP, Rahman S, Ferguson L et al. The importance of neurology and genetic testing in the patient with non-cleft velopharyngeal dysfunction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2021; 146:110776.
111. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, McGinn DE, Bailey A, McGinn MJ et al. What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet A* 2018; 176(10):2058–69.
112. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns* 1999; 10(1):11–24.
113. Pasick C, McDonald-McGinn DM, Simbolon C, Low D, Zackai E, Jackson O. Asymmetric crying facies in the 22q11.2 deletion syndrome: implications for future screening. *Clin Pediatr (Phila)* 2013; 52(12):1144–8.
114. Poirsier C, Besseau-Ayasse J, Schluth-Bolard C, Toutain J, Missirian C, Le Caignec C et al. A French multicenter study of over 700 patients with 22q11 deletions diagnosed using FISH or aCGH. *Eur J Hum Genet* 2016; 24(6):844–51.
115. Saugier-veber P, Goldenberg A, Drouin-Garraud V, La Rochebrochard C de, Layet V, Drouot N et al. Simple detection of genomic microdeletions and microduplications using QMPSF in patients with idiopathic mental retardation. *Eur J Hum Genet* 2006; 14(9):1009–17.
116. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C, Becker C et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 2006; 140(19):2063–74.
117. Miclea D, Szucs A, Mirea A, Stefan DM, Nazarie F, Bucerzan S et al. Diagnostic Usefulness of MLPA Techniques for Recurrent Copy Number Variants Detection in Global Developmental Delay/Intellectual Disability. *Int J Gen Med* 2021; 14:4511–5.
118. Zhang Y, Liu X, Gao H, He R, Zhao Y. Identifying of 22q11.2 variations in Chinese patients with development delay. *BMC Med Genomics* 2021; 14(1):26.

119. Loghmani Khouzani H, Kariminejad A, Zamani G, Ghalandary M, Bozorgmehr B, Amirsalari S et al. Investigation of microdeletions in syndromic intellectual disability by MLPA in Iranian population. *Arch Iran Med* 2014; 17(7):471–4.
120. Peppink D, Douma-Kloppenburger DD, Rooij-Askes ES de, van Zoest IM, Evenhuis HM, Gille JJ et al. Feasibility and outcomes of multiplex ligation-dependent probe amplification on buccal smears as a screening method for microdeletions and duplications among 300 adults with an intellectual disability of unknown aetiology. *J Intellect Disabil Res* 2008; 52(Pt 1):59–67.
121. Lee CG, Park SJ, Yun JN, Ko JM, Kim HJ, Yim SY et al. Array-based comparative genomic hybridization in 190 Korean patients with developmental delay and/or intellectual disability: a single tertiary care university center study. *Yonsei Med J* 2013; 54(6):1463–70.
122. Dong X, Liu B, Yang L, Wang H, Wu B, Liu R et al. Clinical exome sequencing as the first-tier test for diagnosing developmental disorders covering both CNV and SNV: a Chinese cohort. *J Med Genet* 2020; 57(8):558–66.
123. Ceylan AC, Citli S, Erdem HB, Sahin I, Acar Arslan E, Erdogan M. Importance and usage of chromosomal microarray analysis in diagnosing intellectual disability, global developmental delay, and autism; and discovering new loci for these disorders. *Mol Cytogenet* 2018; 11:54.
124. Homma TK, Krepischi ACV, Furuya TK, Honjo RS, Malaquias AC, Bertola DR et al. Recurrent Copy Number Variants Associated with Syndromic Short Stature of Unknown Cause. *Horm Res Paediatr* 2018; 89(1):13–21.
125. D'Angelo CS, Varela MC, Castro CIE de, Otto PA, Perez ABA, Lourenço CM et al. Chromosomal microarray analysis in the genetic evaluation of 279 patients with syndromic obesity. *Mol Cytogenet* 2018; 11:14.
126. D'Angelo CS, Varela MC, Castro C de, Kim CA, Bertola DR, Lourenço CM et al. Investigation of selected genomic deletions and duplications in a cohort of 338 patients presenting with syndromic obesity by multiplex ligation-dependent probe amplification using synthetic probes. *Mol Cytogenet* 2014; 7(1):75.
127. Sorensen KM, Agergaard P, Olesen C, Andersen PS, Larsen LA, Ostergaard JR et al. Detecting 22q11.2 Deletions by Use of Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification on DNA from Neonatal Dried Blood Spot Samples. *Journal of Molecular Diagnostics* 2010; 12(2):147–51.
128. Stachon AC, Baskin B, Smith AC, Shugar A, Cytrynbaum C, Fishman L et al. Molecular diagnosis of 22q11.2 deletion and duplication by multiplex ligation dependent probe amplification. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2007; 143A(24):2924–30.
129. Vorstman JA, Jalali GR, Rappaport EF, Hacker AM, Scott C, Emanuel BS. MLPA: a rapid, reliable, and sensitive method for detection and analysis of abnormalities of 22q. *Hum Mutat* 2006; 27(8):814–21.
130. Yang C, Zhu XY, Yi L, Shi ZY, Wang H, Hu YL et al. Comparative Study of Three PCR-Based Copy Number Variant Approaches, CFMSA, M-PCR, and MLPA, in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2009; 13(6):803–8.

131. Toktuyasu TA, Cotter PD, Segraves R, Harris J, Elder ME, Gonzales M et al. Detection of single clone deletions using array CGH: Identification of submicroscopic deletions in the 22q11.2 deletion syndrome as a model system. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2007; 143A(9):925–32.
132. Bahamat AA, Assidi M, Lary SA, Almughamsi MM, Peer Zada AA, Chaudhary A et al. Use of Array Comparative Genomic Hybridization for the Diagnosis of DiGeorge Syndrome in Saudi Arabian Population. *Cytogenet Genome Res* 2018; 154(1):20–9.
133. Koontz D, Baecher K, Kobrynski L, Nikolova S, Gallagher M. A pyrosequencing-based assay for the rapid detection of the 22q11.2 deletion in DNA from buccal and dried blood spot samples. *J Mol Diagn* 2014; 16(5):533–40.
134. Funke BH, Brown AC, Ramoni MF, Regan ME, Baglieri C, Finn CT et al. A novel, single nucleotide polymorphism-based assay to detect 22q11 deletions. *Genet Test* 2007; 11(1):91–100.
135. Driscoll DA, Emanuel BS, Mitchell LE, Budarf ML. PCR assay for screening patients at risk for 22q11.2 deletion. *Genetic Testing* 1997; 1(2):109–13.
136. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH). Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatzverfahren der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation Sequencing; 2018 [cited 2024 Feb 22]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/078-016l_S1_Molekulargenetische-Diagnostik-mit_Hochdurchsatz-Verfahren-der-Keimbahn_2018-07_1-abgelaufen.pdf.
137. Bedeschi MF, Colombo L, Mari F, Hofmann K, Rauch A, Gentilin B et al. Unmasking of a Recessive SCARF2 Mutation by a 22q11.12 de novo Deletion in a Patient with Van den Ende-Gupta Syndrome. *Molecular Syndromology* 2010; 1(5):239–45.
138. Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH). S2k-Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung; 2018 [cited 2024 Feb 22]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/078-015l_S2k_Humangenetische_Diagnostik_Genetische_Beratung_2019-08-abgelaufen.pdf.
139. Carelle-Calmels N, Saugier-Veber P, Girard-Lemaire F, Rudolf G, Doray B, Guérin E et al. Genetic compensation in a human genomic disorder. *The New England journal of medicine* 2009; 360(12):1211–6. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297573/>.
140. Guo TW, Repetto GM, McGinn DMM, Chung JH, Nomaru H, Campbell CL et al. Genome-Wide Association Study to Find Modifiers for Tetralogy of Fallot in the 22q11.2 Deletion Syndrome Identifies Variants in the *ITGPR98* Locus on 5q14.3. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017; 10(5).
141. Repetto GM, Guzman ML, Puga A, Calderon JF, Astete CP, Aracena M et al. Clinical features of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome in 208 Chilean patients. *Clinical Genetics* 2009; 76(5):465–70.
142. Lima K, Følling I, Eiklid KL, Natvig S, Abrahamsen TG. Age-dependent clinical problems in a Norwegian national survey of patients with the 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2010; 169(8):983–9.

143. Grassi MS, Jacob CMA, Kulikowski LD, Pastorino AC, Dutra RL, Miura N et al. Congenital Heart Disease as a Warning Sign for the Diagnosis of the 22q11.2 Deletion. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia* 2014; 103(5):382–90.
144. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: A European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34(10):798–804.
145. Óskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2005; 164(3):146–53.
146. Sauter C, Hofbeck M, Franz P, Kettenstock L, Steger K, Linhardt M et al. Congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Med Genet* 2025. Available from: URL: <https://jmg.bmj.com/content/early/2025/07/31/jmg-2025-110624>.
147. van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(21):2241–7.
148. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy M-K, Li N et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *International journal of epidemiology* 2019; 48(2):455–63. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30783674/>.
149. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. Pulmonalatresie mit intaktem Ventrikelseptum (PA-IVS); 2015 [cited 2023 Apr 18]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-019>.
150. McElhinney DB, Clark BJ, Weinberg PM, Kenton ML, McDonald-McGinn D, Driscoll DA et al. Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(8):2114–9.
151. Lindinger A, Schwedler G, Hense H-W. Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). *Klin Padiatr* 2010; 222(5):321–6.
152. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. Double Outlet Right Ventricle (DORV); 2020 [cited 2023 Apr 18]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-017>.
153. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. Persistierender Ductus arteriosus; 2020 [cited 2024 Aug 22]. Available from: URL: https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/2020_PDA_final_2020_12_14.pdf.
154. Butensky A, Rinaldis CP de, Patel S, Edman S, Bailey A, McGinn DE et al. Cardiac evaluation of patients with 22q11.2 duplication syndrome. *Am J Med Genet* 2021; 185A(3):753–8.
155. Baumgartner H, Backer J de, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller G-P et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021; 42(6):563–645.

156. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissensch. Nationale Versorgungsleitlinie - Chronische KHK 2024 [cited 2025 Sep 1]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-004l_S3_Chronische-KHK_2024-09.pdf.
157. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. Fallot'sche Tetralogie; 2021. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-015>.
158. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. Truncus arteriosus communis (TAC); 2020 [cited 2023 Apr 18]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-043>.
159. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. Der isolierte Ventrikelseptumdefekt; 2019 [cited 2023 Apr 18]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-012>.
160. Baumgartner H, Backer J de. ESC Pocket Guidelines: Behandlung von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler (EMAH); 2020 [cited 2023 May 16]. Available from: URL: https://leitlinien.dgk.org/files/16_2020_pocket_leitlinien_emah.pdf.
161. Mackie AS, Rempel GR, Kovacs AH, Kaufman M, Rankin KN, Jelen A et al. Transition Intervention for Adolescents With Congenital Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(16):1768–77. Available from: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718333758>.
162. Mackie AS, Rankin KN, Yaskina M, Gingrich J, Williams E, Schuh M et al. Transition Preparation for Young Adolescents with Congenital Heart Disease: A Clinical Trial. *The Journal of pediatrics* 2022; 241:36-41.e2. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34619115/>.
163. Glasson EJ, Buckley N, Chen W, Leonard H, Epstein A, Skoss R et al. Systematic Review and Meta-analysis: Mental Health in Children With Neurogenetic Disorders Associated With Intellectual. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2020; 59(9):1036–48.
164. Jolin EM, Weller RA, Weller EB. Occurrence of affective disorders compared to other psychiatric disorders in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Affective Disorders* 2012; 136(3):222–8.
165. Pontillo M, Guerrera S, Aversa R, Demaria F, Gargiullo P, Tata MC et al. A systematic review of autism spectrum in children and adolescents with 22q11.DS: prevalence, clinical significance and relationship with onset of psychotic symptoms. *Neuropsychiatry* 2018; 8(4):1319-1329.
166. Richards C, Jones C, Groves L, Moss J, Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2015; 2(10):909–16.
167. Eaton CB, Thomas RH, Hamandi K, Payne GC, Kerr MP, Linden DEJ et al. Epilepsy and seizures in young people with 22q11.2 deletion syndrome: Prevalence and links with other neurodevelopmental disorders. *Epilepsia* 2019; 60(5):818–29.

168. Green T, Gothelf D, Glaser B, Debbane M, Frisch A, Kotler M et al. Psychiatric disorders and intellectual functioning throughout development in velocardiofacial (22q11.2 deletion) syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48(11):1060–8.
169. Kim EH, Yum MS, Lee BH, Kim HW, Lee HJ, Kim GH et al. Epilepsy and Other Neuropsychiatric Manifestations in Children and Adolescents with 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Clin Neurol* 2016; 12(1):85–92.
170. Leader G, Murray M, O'Súilleabháin PS, Maher L, Naughton K, Arndt S et al. Relationship between parent-reported gastrointestinal symptoms, sleep problems, autism spectrum disorder symptoms, and behavior problems in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome. *Research in Developmental Disabilities* 2020; 104:103698.
171. Patel H, Vadukapuram R, Mansuri Z, Trivedi C, Brar KS, Beg U et al. Psychiatric Comorbidities in Adults with DiGeorge Syndrome. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2022; 20(3):498–503.
172. Schneider M, Schaer M, Mutlu AK, Menghetti S, Glaser B, Debbané M et al. Clinical and cognitive risk factors for psychotic symptoms in 22q11.2 deletion syndrome: a transversal and longitudinal approach. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23(6):425–36.
173. Tang SX, Yi JJ, Calkins ME, Whinna DA, Kohler CG, Souders MC et al. Psychiatric disorders in 22q11.2 deletion syndrome are prevalent but undertreated. *Psychological Medicine* 2014; 44(6):1267–77.
174. Yi JJ, Calkins ME, Tang SX, Kohler CG, McDonald-McGinn DM, Zackai EH et al. Impact of psychiatric comorbidity and cognitive deficit on function in 22q11.2 deletion syndrome. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2015; 76(10):e1262-70.
175. Vangkilde A, Olsen L, Hoeffding LK, Pedersen CB, Mortensen PB, Werge T et al. Schizophrenia Spectrum Disorders in a Danish 22q11.2 Deletion Syndrome Cohort Compared to the Total Danish Population-A Nationwide Register Study. *Schizophrenia Bulletin* 2016; 42(3):824–31.
176. Drmic IE, MacKinnon Modi B, McConnell B, Jilderda S, Hoang N, Noor A et al. Neurodevelopmental functioning in probands and non-proband carriers of 22q11.2 microduplication. *Am J Med Genet A* 2022.
177. Verbesselt J, Zink I, Breckpot J, Swillen A. Cross-sectional and longitudinal findings in patients with proximal 22q11.2 duplication: A retrospective chart study. *Am J Med Genet* 2022; 188A(1):46–57.
178. Wenger TL, Miller JS, DePolo LM, Marchena AB de, Clements CC, Emanuel BS et al. 22q11.2 duplication syndrome: elevated rate of autism spectrum disorder and need for medical screening. *Molecular Autism* 2016; 7:27.
179. Schmock H, Vangkilde A, Larsen KM, Fischer E, Birknow MR, Jepsen JR et al. The Danish 22q11 research initiative. *BMC Psychiatry* 2015; 15:220.
180. van Campenhout S, Devriendt K, Breckpot J, Frijns JP, Peeters H, van Buggenhout G et al. Microduplication 22q11.2: a description of the clinical, developmental and behavioral characteristics during childhood. *Genetic Counseling* 2012; 23(2):135–48.

181. Schönwetter A, Staats H. Angststörungen – Prävalenz, Bedeutung und Implikationen für die Prävention und Gesundheitsförderung; 2021. Available from: URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-662-62426-5_60.
182. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP). Autismus-Spektrum-Störungen: ASS-Diagnostik; 2016. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-018>.
183. Hapke et al. Affektive Störungen; 2021. Available from: URL: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/psychische-gesundheit-der-erwachsenen-in-deutschland-ergebnisse-des-berichts-erkennen-bewerten-handeln.pdf>.
184. Robert Koch Institut, Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring. ADHS bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland; 2018. Available from: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_03_2018_ADHS_KiGGS-Welle2.pdf?__blob=publicationFile.
185. e.medpedia. Oppositionelle, aggressive und dissoziale Verhaltensstörungen in Kindheit und Jugend. Available from: URL: https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/psychiatrie-und-psychotherapie-des-kindes-und-jugendalters/oppositionelle-aggressive-und-dissoziale-verhaltensstoerungen-in-kindheit-und-jugend?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-49289-5_125.
186. DGKJP. Zwangsstörungen; 2021.
187. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN). Zwangsstörungen; 2022 [cited 2024 Jan 31]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038_017I_S3_Zwangsst%C3%B6rungen_2022-07.pdf.
188. Hamburger Netz psychische Gesundheit. Psychosen; 2022. Available from: URL: <https://www.psychenet.de/de/entscheidungshilfen/entscheidungshilfe-psychose/was-ist-eine-psychose/haeufigkeit.html>.
189. DGPPN. Schizophrenie; 2019.
190. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM). Behandlung von Angststörungen; 2021 [cited 2024 Jan 24]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/051-028I_S3_Behandlung-von-Angststoerungen_2021-06.pdf.
191. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP). Autismus-Spektrum-Störungen-Kindes-Jugend-Erwachsenenalter-Therapie; 2021.
192. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (DGKJP). S3-Leitlinie Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen: Überarbeitung; n.D. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/028-043#anmeldung>.

193. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, Version 3.2; 2022 [cited 2024 Jan 31]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-005l_S3_Unipolare-Depression_2023-07.pdf.
194. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V. ADHS Leitlinie; 2018.
195. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP). Störungen des Sozialverhaltens: Empfehlungen zur Versorgung und Behandlung; 2016. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-020l_S3_Stoerungen_des_Sozialverhaltens_2018-09_1.pdf.
196. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP). Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter; 2021 [cited 2024 Jan 31]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-007l_S3_Zwangsstoerungen_Kindes-_und_Jugendalter_2021-06.pdf.
197. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN). Schizophrenie; 2019. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-009l_S3_Schizophrenie_2019-03.pdf.
198. Barry JC, Crowley TB, Jyonouchi S, Heimall J, Zackai EH, Sullivan KE et al. Identification of 22q11.2 Deletion Syndrome via Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2017; 37(5):476–85.
199. Piliero LM, Sanford AN, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Sullivan KE. T-cell homeostasis in humans with thymic hypoplasia due to chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Blood* 2004; 103(3):1020–5.
200. Crowley TB, Campbell IM, Liebling EJ, Lambert MP, Katz LEL, Heimall J et al. Distinct immune trajectories in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome and immune-mediated diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2022; 149(1):445–50.
201. Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, Sullivan KE. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr* 2001; 139(5):715–23.
202. Lin HY, Tsai WY, Tung YC, Liu SY, Lee NC, Chien YH et al. Endocrine and Growth Disorders in Taiwanese Children With 22q11.2 Deletion Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:771100.
203. Nissan E, Katz U, Levy-Shraga Y, Frizinsky S, Carmel E, Gothelf D et al. Clinical Features in a Large Cohort of Patients With 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Pediatr* 2021; 238:215–220.e5.
204. Wahrmann S, Kainulainen L, Kytö V, Lempainen J. Childhood manifestations of 22q11.2 deletion syndrome: A Finnish nationwide register-based cohort study. *Acta Paediatr* 2023.
205. Lambert MP, Arulselvan A, Schott A, Markham SJ, Crowley TB, Zackai EH et al. The 22q11.2 deletion syndrome: Cancer predisposition, platelet abnormalities and cytopenias. *Am J Med Genet A* 2018; 176(10):2121–7.

206. Mustillo PJ, Sullivan KE, Chinn IK, Notarangelo LD, Haddad E, Davies EG et al. Clinical Practice Guidelines for the Immunological Management of Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome and Other Defects in Thymic Development. *J Clin Immunol* 2023; 43(2):247–70.
207. Speckmann C, Nennstiel U, Hönig M, Albert MH, Ghosh S, Schuetz C et al. Prospective Newborn Screening for SCID in Germany: A First Analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API). *J Clin Immunol* 2023; 43(5):965–78. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36843153/>.
208. Patel K, Akhter J, Kobrynski L, Benjamin Gathmann MA, Davis O, Sullivan KE. Immunoglobulin deficiencies: the B-lymphocyte side of DiGeorge Syndrome. *The Journal of pediatrics* 2012; 161(5):950–3. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22809661/>.
209. Giardino G, Radwan N, Koletsi P, Morrogh DM, Adams S, Ip W et al. Clinical and immunological features in a cohort of patients with partial DiGeorge syndrome followed at a single center. *Blood* 2019; 133(24):2586–96. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31015189/>.
210. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e. V. (DGAKI). Update Leitlinie zum Management IgE-vermittelter Nahrungsmittelallergien: S2k-Leitlinie der DGAKI; 2021 [cited 2023 Jul 19]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/061-031I_S2k_Management_IgE-vermittelter_Nahrungsmittelallergien_2022-02.pdf.
211. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP). Fachärztliche Diagnostik und Therapie von Asthma: S2k-Leitlinie; 2023 [cited 2023 Jul 19]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-009I_S2k_Facharztliche-Diagnostik-Therapie-von-Asthma_2023-03.pdf.
212. Heidemann C, Scheidt-Nave C, Beyer A-K, Baumert J, Thamm R, Maier B et al. Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *Journal of Health Monitoring* 2021 [cited 2024 Mar 4]; 6(3):3–27. Available from: URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/8749/JoHM_03_2021_GEDA_Gesundheitliche_Lage.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
213. Nelson RW, Geha RS, McDonald DR. Inborn Errors of the Immune System Associated With Atopy. *Front Immunol* 2022; 13:860821. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35572516/>.
214. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH). Neu diagnostizierte Immunthrombozytopenie im Kindes- und Jugendalter; 2018 [cited 2023 Jul 19]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/086-001I-S2k-Neu-diagnostizierte-Immunthrombozytopenie-Kindesalter-Jugendalter_2019-06-abgelaufen.pdf.
215. Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (027-020): S2k-Leitlinie 2019 [cited 2023 May 31]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-020>.

216. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh). Management der frühen rheumatoiden Arthritis; 2019 [cited 2023 Jul 19]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-002l_S3_Fruehe_Rheumatoide-Arthritis-Management_2019-12_01.pdf.
217. Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG). Diagnostik und Therapie der Vitiligo; 2021 [cited 2023 Jul 19]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-093l_S1_Diagnostik-Therapie-Vitiligo_2021-04.pdf.
218. Jawad AF, Prak EL, Boyer J, McDonald-McGinn DM, Zackai E, McDonald K et al. A prospective study of influenza vaccination and a comparison of immunologic parameters in children and adults with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (digeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Clin Immunol* 2011; 31(6):927–35.
219. Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG). Therapie der Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen; 2021 [cited 2023 Jul 19]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-094l_S2k_Therapie-der-Psoriasis-bei-Kindern-und-Jugendlichen_2022-04.pdf.
220. Giardino G, Cirillo E, Maio F, Gallo V, Esposito T, Naddei R et al. Gastrointestinal involvement in patients affected with 22q11.2 deletion syndrome. *Scandinavian journal of gastroenterology* 2014; 49(3):274–9. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24344832/>.
221. Aapro M, Haehling S von, Jelkmann W, Link H, Meybohm P, Seiler S et al. Anämie- und Blutmanagement: Neubewertung in verschiedenen Indikationen. *Deutsches Ärzteblatt Online* 2017; 114(48).
222. Di Sun, Lee J, Heimall J, Jyonouchi S. Immunodeficiency in 22q11.2 duplication syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(2):996-998.e3. Available from: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221321982030951X>.
223. Chegar BE, Tatum SA, Marrinan E, Shprintzen RJ. Upper airway asymmetry in velocardio-facial syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006; 70(8):1375–81.
224. Dyce O, McDonald-McGinn D, Kirschner RE, Zackai E, Young K, Jacobs IN. Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128(12):1408–12.
225. Friedman MA, Miletta N, Roe C, Wang D, Morrow BE, Kates WR et al. Cleft Palate, Retrognathia and Congenital Heart Disease in Velo-Cardio-Facial Syndrome: A Phenotype Correlation Study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75(9):1167–72.
226. Jackson O, Crowley TB, Sharkus R, Smith R, Jeong S, Solot C et al. Palatal evaluation and treatment in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2019; 179(7):1184–95.
227. Lay-Son G, Palomares M, Guzman ML, Vasquez M, Puga A, Repetto GM. Palate abnormalities in Chilean patients with chromosome 22q11 microdeletion syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol* 2012; 76(12):1726–8.
228. Verheij E, Kist AL, Mink van der Molen, A. B., Stegeman I, van Zanten GA, Grolman W et al. Otologic and audiologic findings in 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274(2):765–71.

229. Weir FW, Wallace SA, White DR, Hatch JL, Nguyen SA, Meyer TA. Otologic and audiologic outcomes in pediatric patients with velo-cardio-facial (22q11 deletion) syndrome. *Otology & Neurotology* 2017; 38(1):73–8.
230. World Health Organization. World Report on Hearing. Geneva; 2021.
231. Morgan AT, Murray E, Liégeois FJ. Interventions for childhood apraxia of speech. *Cochrane Database of Systematic Rev* 2018; 5(5):CD006278. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29845607/>.
232. Hall PK, Jordan LS, Robin D. Developmental verbal dyspraxia [RCSLT - Royal College of Speech and Language Therapists. Policy statement: developmental verbal dyspraxia]: The Royal College of Speech and Language Therapists; 2011 [cited 2024 May 12]. Available from: URL: <https://www.ndp3.org/documents/rcslt2011dvdPolicyStatement.pdf>.
233. Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP). Periphere Hörstörungen im Kindesalter: Langfassung; 2013 [cited 2023 Jun 5]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/049-010l_S2k_Periphere_H%C3%B6rst%C3%B6rungen_im_Kindesalter_2013-09_abgelaufen.pdf.
234. Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP). Therapie von Sprachentwicklungsstörungen: Interdisziplinäre S3-Leitlinie; 2022 [cited 2023 Jun 5]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/049-015l_S3_Therapie_von_Sprachentwicklungsst%C3%B6rungen_Text_2022-12.pdf.
235. Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP). S3-Leitlinie Diagnostik von Sprachentwicklungsstörungen (SES) unter Berücksichtigung umschriebener Sprachentwicklungsstörungen (USES) (049-006); 2024 [cited 2024 Feb 27]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/049-006#anmeldung>.
236. Homans JF, Tromp IN, Colo D, Schlösser TPC, Kruyt MC, Deeney VFX et al. Orthopaedic manifestations within the 22q11.2 Deletion syndrome: A systematic review. *Am J Med Genet A* 2018; 176(10):2104–20.
237. Homans JF, Baldew VGM, Brink RC, Kruyt MC, Schlösser TPC, Houben ML et al. Scoliosis in association with the 22q11.2 deletion syndrome: an observational study. *Arch Dis Child* 2019; 104(1):19–24.
238. Radio FC, Digilio MC, Capolino R, Dentici ML, Unolt M, Alesi V et al. Sprengel anomaly in deletion 22q11.2 (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial) syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2016; 170(3):661–4.
239. Fuchs J, Rabenberg M, Scheidt-Nave C. Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013 [cited 2024 Mar 4]; 56(5-6):678–86. Available from: URL: <https://e-doc.rki.de/bitstream/handle/176904/1500/24ZsqC2a9dzqQ.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
240. Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *Int J Health Policy Manag* 2014; 3(3):123–8.

241. Hoy D, Brooks P, Woolf A, Blyth F, March L, Bain C et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol* 2012; 65(9):934–9.
242. Ankith NV, Avinash M, Srivijayanand KS, Shetty AP, Kanna RM, Rajasekaran S. Congenital Osseous Anomalies of the Cervical Spine: Occurrence, Morphological Characteristics, Embryological Basis and Clinical Significance: A Computed Tomography Based Study. *Asian spine journal* 2019; 13(4):535–43. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30866614/>.
243. Prescher A. Embryologie, Frühentwicklung und Wachstum der Wirbelsäule. In: Hasler CC, Deimling U von, Hefti F, Herrmann F, Hien NM, Kalle T von et al., editors. *Die Wachsende Wirbelsäule*. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2017. p. 1–14.
244. Trobisch P, Suess O, Schwab F. Idiopathic scoliosis. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(49):875–886.
245. Deutsche Wirbelsäulengesellschaft (DWG), Vereinigung für Kinderorthopädie (VKO), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU). Adoleszente Idiopathische Skoliose: S2k-Leitlinie; 2023 [cited 2023 Jul 14]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/151-002l_Sk_Adoleszente-Idiopathische-Skoliose_2023-03.pdf.
246. Kaito T, Shimada M, Ichikawa H, Makino T, Takenaka S, Sakai Y et al. Prevalence of and Predictive Factors for Scoliosis After Surgery for Congenital Heart Disease in the First Year of Life. *JB JS Open Access* 2018; 3(1):e0045.
247. Homans JF, Reuver S de, Heung T, Silversides CK, Oechslin EN, Houben ML et al. The role of 22q11.2 deletion syndrome in the relationship between congenital heart disease and scoliosis. *Spine J* 2020; 20(6):956–63. Available from: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1529943020300073>.
248. Merks JHM, Smets AM, van Rijn RR, Kobes J, Caron HN, Maas M et al. Prevalence of rib anomalies in normal Caucasian children and childhood cancer patients. *Eur J Med Genet* 2005; 48(2):113–29. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16053903/>.
249. Katsuura Y, Kim HJ. Butterfly Vertebrae: A Systematic Review of the Literature and Analysis. *Global spine journal* 2019; 9(6):666–79. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31448202/>.
250. Wynne-Davies R. Congenital vertebral anomalies: aetiology and relationship to spina bifida cystica. *Journal of Medical Genetics* 1975; 12(3):280–8. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1100836/>.
251. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU). Kindlicher Knick-Senkfuß: S2k-Leitlinie; 2022 [cited 2023 Jul 14]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/187-053l_S2k_Kindlicher-Knick-Senkfuss_2022-11.pdf.
252. Smythe T, Rotenberg S, Lavy C. The global birth prevalence of clubfoot: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023; 63:102178. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37680947/>.

253. Ahmed H, Akbari H, Emami A, Akbari MR. Genetic Overview of Syndactyly and Polydactyly. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017; 5(11):e1549.
254. Salazard B, Quilici V, Samson P. Les camptodactylies. *Chir Main* 2008; 27 Suppl 1:S157-64.
255. Widhe T, Aaro S, Elmstedt E. Foot deformities in the newborn--incidence and prognosis. *Acta Orthop Scand* 1988; 59(2):176–9.
256. Herz D, Vehse B-C, Hasler C, Stücker R, Westhoff B. Die Wirbelsäulen-Ampel- ein Instrument zur Früherkennung von Wirbelsäulendeformitäten bei Cerebralpareesen (CP). *Kinder- und Jugendarzt* 2016/2017; 47./48. Jg.(12/16 + 1/17).
257. Schwarz S, Batetgay E, unter früherer Mitarbeit von Babians-Brunner, A. 18 Hypotonie: Vom Symptom zur Diagnose; 2017. Available from: URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0037-142708>.
258. Wither RG, Borlot F, MacDonald A, Butcher NJ, Chow EWC, Bassett AS et al. 22q11.2 deletion syndrome lowers seizure threshold in adult patients without epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58(6):1095–101.
259. Kao A, Mariani J, McDonald-McGinn DM, Maisenbacher MK, Brooks-Kayal AR, Zackai EH et al. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet A* 2004; 129a(1):29–34.
260. Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, Soresina A, Martino S, Rondelli R et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 2014; 164(6):1475-80.e2.
261. Midbari Kufert Y, Nachmani A, Nativ E, Weizman A, Gothelf D. Association between prematurity and the evolution of psychotic disorders in 22q11.2 deletion syndrome. *J Neural Transm (Vienna)* 2016; 123(12):1491–7.
262. Todt H. Epilepsie; 2019. Available from: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498380/>.
263. Braunwarth A. Hypokalzämie; 2013 [cited 2024 Mar 8]. Available from: URL: <https://www.medical-tribune.de/medizin-und-forschung/artikel/der-hypokalzaemie-auf-der-spur>.
264. Habel A, McGinn, M. J., 2nd, Zackai EH, Unanue N, McDonald-McGinn DM. Syndrome-specific growth charts for 22q11.2 deletion syndrome in Caucasian children. *Am J Med Genet A* 2012; 158a(11):2665–71.
265. Voll SL, Boot E, Butcher NJ, Cooper S, Heung T, Chow EW et al. Obesity in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2017; 19(2):204–8.
266. Tarquinio DC, Jones MC, Jones KL, Bird LM. Growth charts for 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2012; 158A(11):2672–81.
267. Woelfle J, Schnabel D, Binder G. The Treatment of Growth Disorders in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int* 2024 [cited 2024 Jun 7]; 121(3):96–106. Available from: URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/237213/Behandlung-von-Wachstumsstoerungen-im-Kindes-und-Jugendalter>.

268. Gerdes M, Solot C, Wang PP, McDonald-McGinn DM, Zackai EH. Taking advantage of early diagnosis: preschool children with the 22q11.2 deletion. *Genet Med* 2001; 3(1):40–4.
269. Sucholdoletz W von. Sprachentwicklungsstörungen. Springer Medizin Verlag GmbH & Springer Verlag GmbH, Teile von SpringerNature 2015 [cited 2024 Mar 8]. Available from: URL: https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/paediatric/sprachentwicklungsstoerungen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54671-6_282.
270. Silva IMW, Gil-da-Silva-Lopes VL. An overview of the trajectory of Brazilian individuals with 22q11.2 deletion syndrome until diagnosis. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1):67.
271. Smedt B de, Devriendt K, Fryns JP, Vogels A, Gewillig M, Swillen A. Intellectual abilities in a large sample of children with Velo-Cardio-Facial Syndrome: an update. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51(Pt 9):666–70.
272. Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP). Definition, Diagnostik, Behandlung und psychosoziale Aspekte bei umschriebenen Entwicklungsstörungen motorischer Funktionen (UEMF): S3-Leitlinie; 2020 [cited 2023 Aug 28]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/022-017l_S3_Umschriebene-Entwicklungsstoerungen-motorischer-Funktionen-UEMF_2020-08_01.pdf.
273. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern: (Kinder-Richtlinie) 2015 [cited 2024 Oct 30]. Available from: URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3190/Kinder-RL_2023-05-12_iK-2023-07-13_WZ.pdf.
274. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. Intelligenzminderung 2021 [cited 2024 Mar 8]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-042l_S2k_Intelligenzminderung_2021-09.pdf.
275. Daseking M, Koglin U. Entwicklungsstörungen in der Kindheit. *Kindheit und Entwicklung* 2022; 31(3):131–5.
276. Campbell LE, Swaab L, Freeman EE, McCormack L, Simon TJ, Angkustsiri K et al. The Importance of Understanding Individual Differences of Emotion Regulation Abilities in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Autism Dev Disord* 2022; 52(7):3076–87.
277. Kortanek ES, McDonald NM, Nosco EE, MacNaughton GA, Lin A, Jeste SS et al. Early developmental concerns in 22q11.2 deletion and duplication carriers. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2022; 97.
278. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Umschriebene Entwicklungsstörungen in der Kindheit und Jugend; 2023 [cited 2024 Jun 7]. Available from: URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/entwicklungsstoerungen-der-motorik.html>.
279. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Umschriebene Entwicklungsstörungen in der Kindheit und Jugend - Entwicklungsstörung der schulischen Fertigkeiten; 2023 [cited 2024 Jun 7]. Available from: URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/entwicklungsstoerung-der-schulischen-fertigkeiten.html>.
280. Greenhalgh KL, Aligianis IA, Bromilow G, Cox H, Hill C, Stait Y et al. 22q11 deletion: a multisystem disorder requiring multidisciplinary input; 2003. Available from: URL:

- https://adc.bmj.com/content/88/6/523.short?casa_token=fjrz8vi7fy4aaaaa:5n7m9fs8fmiqmvpevszecc38gj3c3xi83awdnhy8h5repkdb-moulhie77fw_n6pdao1oqfqoypp.
281. Rayannavar A, Levitt Katz LE, Crowley TB, Lessig M, Grand K, Goldmuntz E et al. Association of hypocalcemia with congenital heart disease in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2018; 176(10):2099–103.
 282. Blagojevic C, Heung T, Malecki S, Ying S, Cancelliere S, Hegele RA et al. Hypertriglyceridemia in young adults with a 22q11.2 microdeletion. *Eur J Endocrinol* 2022; 187(1):91–9.
 283. Shugar AL, Shapiro JM, Cytrynbaum C, Hedges S, Weksberg R, Fishman L. An increased prevalence of thyroid disease in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2015; 167(7):1560–4.
 284. Van L, Heung T, Malecki SL, Fenn C, Tyrer A, Sanches M et al. 22q11.2 microdeletion and increased risk for type 2 diabetes. *EClinicalMedicine* 2020; 26:100528.
 285. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *Journal of Bone and Mineral Research* 2013; 28(12):2570–6.
 286. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *Journal of Bone and Mineral Research* 2013; 28(11):2277–85.
 287. Melchert H-U, Görsch B, Thierfelder W. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den Nationalen Gesundheitssurveys. Berlin: Robert Koch-Institut; 2002. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes [cited 2024 Mar 20]. Available from: URL: <https://www.gbe-bund.de/pdf/schilddruesenhormone.pdf>.
 288. Parhofer KG, Laufs U. The Diagnosis and Treatment of Hypertriglyceridemia. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(49):825–32.
 289. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. Version 4; 2023 [cited 2024 Jan 9]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-016l_S3_Diagnostik-Therapie-Verlaufskontrolle-Diabetes-mellitus-Kinder-Jugendliche_2023-11.pdf.
 290. Schienkiewitz A, Kuhnert R, Blume M, Mensink GB. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland - Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *Journal of Health Monitoring* 2022 [cited 2024 Mar 20]; 7(3).
 291. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. Vorhof-septumdefekt; 2019 [cited 2023 Apr 18]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-011>.
 292. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK). Kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien (cc-TGA); 2021. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-048>.

293. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK). S2k-Leitlinie Persistierender Ductus arteriosus im Kindes- und Jugendalter. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-014#anmeldung>.
294. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK). Hypoplastisches Linksherzsyndrom / Hypoplastischer Linksherzkomplex. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-014#anmeldung>.
295. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. Periphere Pulmonalarterienstenosen; 2018 [cited 2023 Apr 18]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-035>.
296. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. Trikuspidalatresie im Kindes- und Jugendalter 2019 [cited 2023 Apr 18]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-020>.
297. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. Atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD); 2019 [cited 2023 Apr 18]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-013>.
298. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. Valvuläre Pulmonalstenose; 2017 [cited 2023 Apr 18]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-007>.
299. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. Aortenisthmusstenose; 2018 [cited 2023 Apr 18]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-010>.
300. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK). D-Transposition der großen Arterien; 2013. Available from: URL: <https://www.dgpk.org/leitlinien/>.
301. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK). Partielle und totale Lungenvenenfehlmündung; 2015 [cited 2025 Jan 27]. Available from: URL: https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/LL_Lungenvenenfehlmuendung-final_10-15.pdf.
302. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK). Univentrikuläres Herz im Kindes- und Jugendalter: S2k-Leitlinie angemeldet; 2022 [cited 2025 Jan 27]. Available from: URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/023-039#anmeldung>.
303. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. (DGPK). Univentrikuläres Herz; 2011 [cited 2025 Jan 27]. Available from: URL: <https://www.dgpk.org/wp-content/uploads/23-LL-Univentrikulaeres-Herz.pdf>.
304. Baumgartner H, Kaemmerer H, Gohlke-Bärwolf C, Haan F de, Horke A, Hess J. Kommentar zu den neuen Leitlinien (2010) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH). *Kardiologie* 2011; 5(3):157–61.
305. Schmaltz AA, Bauer U, Baumgartner H, Cesnjevar R, Haan F de, Franke C et al. Medizinische Leitlinie zur Behandlung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH):

- der deutsch-österreichisch-schweizerischen kardiologischen Fachgesellschaften. Clin Res Cardiol 2008 [cited 2025 Jan 27]; 97(3):194–214. Available from: URL: https://leitlinien.dgk.org/files/2008_Leitlinie_EMAH.pdf.
306. Hess J, Bauer U, Haan F de, Flesh J, Gohlke-Baerwolf C, Hagl S et al. Recommendations for adult and paediatric cardiologists on obtaining additional qualification in "Adults with Congenital Heart Disease" (ACHD). Int J Cardiol 2011; 149(2):186–91. Available from: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527310000422>.
 307. Kaemmerer H, Bauer U, Haan F de, Flesch J, Gohlke-Bärwolf C, Hagl S et al. Recommendations for improving the quality of the interdisciplinary medical care of grown-ups with congenital heart disease (GUCH). Int J Cardiol 2011; 150(1):59–64. Available from: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527310000987>.
 308. McDonald R, Dodgen A, Goyal S, Gossett JM, Shinkawa T, Uppu SC et al. Impact of 22q11.2 deletion on the postoperative course of children after cardiac surgery. Pediatr Cardiol 2013; 34(2):341–7.
 309. Alsoufi B, McCracken C, Shashidharan S, Deshpande S, Kanter K, Kogon B. The Impact of 22q11.2 Deletion Syndrome on Surgical Repair Outcomes of Conotruncal Cardiac Anomalies. Ann Thorac Surg 2017; 104(5):1597–604.
 310. Furlong-Dillard J, Bailly D, Amula V, Wilkes J, Bratton S. Resource Use and Morbidities in Pediatric Cardiac Surgery Patients with Genetic Conditions. J Pediatr 2017; 193:139–146.e1.
 311. Koth A, Sidell D, Bauser-Heaton H, Wise-Faberowski L, Hanley FL, McElhinney DB et al. Deletion of 22q11 chromosome is associated with postoperative morbidity after unifocalisation surgery. Cardiology in the Young 2019; 29(1):19–22.
 312. Shen L, Gu HT, Wang DJ, Yang C, Xu ZF, Jing H et al. Influence of Chromosome 22q11.2 Microdeletion on Postoperative Calcium Level After Cardiac-Correction Surgery. Pediatric Cardiology 2011; 32(7):904–9.
 313. Brenner MK, Clarke S, Mahnke DK, Simpson P, Bercovitz RS, Tomita-Mitchell A et al. Effect of 22q11.2 deletion on bleeding and transfusion utilization in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery. Pediatric RESEARCH 2016; 79(2):318–24.
 314. Michielon G, Marino B, Oricchio G, Digilio MC, Iorio F, Filippelli S et al. Impact of DEL22q11, trisomy 21, and other genetic syndromes on surgical outcome of conotruncal heart defects. J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 138(3):565–570.e2.
 315. Ghimire LV, Devoe C, Moon-Grady AJ. 22q11.2 Deletion Status Influences Resource Utilization in Infants Requiring Repair of Tetralogy of Fallot and Common Arterial Trunk. Pediatric Cardiology 2020; 41(5):918–24.
 316. Mercer-Rosa L, Pinto N, Yang W, Tanel R, Goldmuntz E. 22q11.2 Deletion syndrome is associated with perioperative outcome in tetralogy of Fallot. J Thorac Cardiovasc Surg 2013; 146(4):868–73.
 317. O'Byrne ML, Yang W, Mercer-Rosa L, Parnell AS, Oster ME, Levenbrown Y et al. 22q11.2 Deletion syndrome is associated with increased perioperative events and more complicated

- postoperative course in infants undergoing infant operative correction of truncus arteriosus communis or interrupted aortic arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 148(4):1597–605.
318. Hamzah M, Othman HF, Daphtary K, Komarlu R, Aly H. Outcomes of truncus arteriosus repair and predictors of mortality. *J Card Surg* 2020; 35(8):1856–64.
319. Buckley JR, Amula V, Sassalos P, Costello JM, Smerling AJ, Iliopoulos I et al. Multicenter Analysis of Early Childhood Outcomes After Repair of Truncus Arteriosus. *Ann Thorac Surg* 2019; 107(2):553–9.
320. Carotti A, Albanese SB, Di Donato RM. Unifocalization and repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. *Acta Paediatrica* 2006; 95 Suppl(452):22–6.
321. Carotti A, Albanese SB, Filippelli S, Ravà L, Guccione P, Pongiglione G et al. Determinants of outcome after surgical treatment of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010; 140(5):1092–103.
322. Chen MY, Chiu SN, Wang JK, Lu CW, Lin MT, Chang CI et al. Genetic syndromes and outcome after surgical repair of pulmonary atresia and ventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 2012; 94(5):1627–33.
323. Wiezell E, J FG, Synnergren M, Sunnegårdh J. Outcome after surgery for pulmonary atresia with ventricular septal defect, a long-term follow-up study. *Acta Paediatrica* 2021; 110(5):1610–9.
324. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN). Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen; 2020. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-019l_S3_Bipolare-Stoerungen-Diagnostik-Therapie_2020-05-verlaengert_01.pdf.
325. Mosheva M, Korotkin L, Gur RE, Weizman A, Gothelf D. Effectiveness and side effects of psychopharmacotherapy in individuals with 22q11.2 deletion syndrome with comorbid psychiatric disorders: a systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2020; 29(8):1035–48.
326. Butcher NJ, Fung WLA, Fitzpatrick L, Guna A, Andrade DM, Lang AE et al. Response to clozapine in a clinically identifiable subtype of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 2015; 206(6):484–91.
327. Dori N, Green T, Weizman A, Gothelf D. The Effectiveness and Safety of Antipsychotic and Antidepressant Medications in Individuals with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2017; 27(1):83–90.
328. Verhoeven WMA, Egger JIM. Atypical Antipsychotics and Relapsing Psychoses in 22q11.2 Deletion Syndrome: A Long-term Evaluation of 28 Patients. *Pharmacopsychiatry* 2015; 48(3):104–10.
329. Boer J de, Boot E, van Gils L, van Amelsvoort T, Zinkstok J. Adverse effects of antipsychotic medication in patients with 22q11.2 deletion syndrome: A systematic review. *American Journal of Medical Genetics* 2019; 179A(11):2292–306.

330. Basel D, Mosheva M, Maeder J, Schneider M, Shani S, Weinberger R et al. Stimulant treatment effectiveness, safety and risk for psychosis in individuals with 22q11.2 deletion syndrome. *European Child & Adolescent Psychiatry* 2022; 31(9):1367–75.
331. Maeder J, Mancini V, Sandini C, Journal F, Schneider M, Kliegel M et al. Selective Effects of Methylphenidate on Attention and Inhibition in 22q11.2 Deletion Syndrome: Results From a Clinical Trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2022; 25(3):215–25.
332. Green T, Weinberger R, Diamond A, Berant M, Hirschfeld L, Frisch A et al. The effect of methylphenidate on prefrontal cognitive functioning, inattention, and hyperactivity in velocardiofacial syndrome. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2011; 21(6):589–95.
333. Gothelf D, Gruber R, Presburger G, Dotan I, Brand-Gothelf A, Burg M et al. Methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with velocardiofacial syndrome: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(10):1163–9.
334. Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. (GNPI). Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose: S2k-Leitlinie; 2019 [cited 2023 Jul 18]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-012I_S2k_Neugeborenencreening_2022-02_01.pdf.
335. Deutsche Gesellschaft für Immunologie e. V. (DGfI). Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts: Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten; 2017 [cited 2023 Jul 18]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/112-001I_S2k_Primaere_Immundefekte_PID_2017-11_abgelaufen.pdf.
336. Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e. V. (API). Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen: S3-Leitlinie; 2019 [cited 2023 Jul 19]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/189-001I_S3_Therapie-primarer-Antikoerpermangelkrankungen-2019-05-verlaengert.pdf.
337. Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH). Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen -Thrombozytopathien: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie; 2024. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/086-003I_S2k_Diagnose-Thrombozytenfunktionsstoerungen-Thrombozytopathien_2024-09.pdf.
338. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS). S3-Leitlinie Colitis ulcerosa; 2024. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009I_S3_Colitis-ulcerosa_2024-06.pdf.
339. Ehl S, Bodgan C, Niehues T, Burchard G, Baumann U, Hecht J et al. Impfen bei Immundefizienz : Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen.(II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2018; 61(8):1034–51. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30062550/>.

340. Niehues T, Bogdan C, Hecht J, Mertens T, Wiese-Posselt M, Zepp F. Impfen bei Immundefizienz : Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen (I) Grundlagenpapier. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2017 [cited 2024 Feb 19]; 60(6):674–84. Available from: URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00103-017-2555-4.pdf>.
341. Robert Koch Institut. Immundefizienz; 2023 [cited 2024 Feb 19]. Available from: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/STIKO_Weitere/Tabelle_Immundefizienz.html.
342. Berkhout A, Preece K, Varghese V, Prasad V, Heussler H, Clark J et al. Optimising immunisation in children with 22q11 microdeletion. Ther Adv Vaccines Immunother 2020; 8:2515135520957139.
343. Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP, Dekker CL, Edwards KM, Halsey NA et al. Live vaccine use and safety in DiGeorge syndrome. Pediatrics 2014; 133(4):e946-54.
344. Azzari C, Gambineri E, Resti M, Moriondo M, Betti L, Saldias L et al. Safety and immunogenicity of measles-mumps-rubella vaccine in children with congenital immunodeficiency (DiGeorge syndrome). Vaccine 2005; 23(14):1668–71.
345. Perez EE, Bokszczanin A, McDonald-McGinn D, Zackai EH, Sullivan KE. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). Pediatrics 2003; 112(4):e325.
346. McGregor S, Boroditsky M, Blanchard-Rohner G, Looock C, Hildebrand KJ. Evaluation of rotavirus vaccine administration among a 22q11.2DS patient population. Allergy Asthma and Clinical Immunology 2022; 18(1).
347. Pulvirenti F, Mortari EP, Putotto C, Terreri S, Fernandez Salinas A, Cinicola BL et al. COVID-19 Severity, Cardiological Outcome, and Immunogenicity of mRNA Vaccine on Adult Patients With 22q11.2 DS. J Allergy Clin Immunol Pract 2023; 11(1):292-305.e2.
348. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020; 2020 [cited 2023 Nov 9]. Available from: URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
349. Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP). Diagnostik und Therapie von Störungen der Stimmfunktion (Dysphonien); 2023 [cited 2023 Jun 5]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/049-008l_S2k_Diagnostik-Therapie-Stoerungen-der-Stimmfunktion-Dysphonien_2023-01.pdf.
350. Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf und Hals-Chirurgie. Formstörungen der inneren und / oder äußeren Nase: Stufe S2k; 2020 [cited 2023 Jun 5]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-070l_S2k_Formstoerungen-innere-aeussere-Nase_2022-06.pdf.
351. Spruijt NE, Reijmanhinze J, Hens G, Vander Poorten V, Mink van der Molen, A. B. In search of the optimal surgical treatment for velopharyngeal dysfunction in 22q11.2 deletion syndrome: A systematic review. PLoS One 2012; 7(3):e34332.

352. Wagner RD, Wolfswinkel EM, Buchanan EP, Khechoyan DY. Surgical outcomes for speech surgery in 22q11.2 deletion Syndrome: The dilemma of persistent velopharyngeal insufficiency after pharyngeal flap Operation. *J Craniofac Surg* 2017; 28(5):1320–4.
353. Fleming J, Morrell N, Zavala H, Chinnadurai S, Roby BB. Submucous Cleft palate repair in patients with 22q11.2 deletion Syndrome. *Cleft Palate Craniofac J* 2021; 58(1):84–9.
354. Bohm LA, Miller JE, Morrell N, Sidman JD, Roby BB. Surgical outcomes for the treatment of velopharyngeal insufficiency in 22q11.2 deletion Syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 161(2):348–51.
355. Bezuhly M, Fischbach S, Klaiman P, Fisher DM. Impact of 22q deletion syndrome on speech outcomes following primary surgery for submucous cleft palate. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2012; 129(3):502E-510E.
356. Spruijt NE, Widdershoven JC, Breugem CC, Speleman L, Homveld IL, Kon M et al. Velopharyngeal dysfunction and 22q11.2 deletion syndrome: a longitudinal study of functional outcome and preoperative prognostic factors. *Cleft Palate Craniofac J* 2012; 49(4):447–55.
357. Ysunza A, Pamplona MC, Ramírez E, Canún S, Sierra MC, Silva-Rojas A. Videonasopharyngoscopy in patients with 22q11.2 deletion syndrome (Shprintzen syndrome). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67(8):911–5.
358. Mehendale FV, Sommerlad BC. Surgical significance of abnormal internal carotid arteries in velocardiofacial syndrome in 43 consecutive hynes pharyngoplasties. *Cleft Palate Craniofac J* 2004; 41(4):368–74.
359. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU). Patellaluxation; 2021 [cited 2023 Jul 14]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/012-024l_S2e_Patellaluxation_2021-11_01.pdf.
360. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V. (DGKED). Kleinwuchs: S1-Leitlinie; 2013 [cited 2023 Aug 28]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-004l_S1_Kleinwuchs_2023-07.pdf.
361. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter: Entwicklungsstufe S1; 2017 [cited 2023 Aug 28]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041l_S1_Erster-epileptischer-Anfall_Epilepsien_2018-05.pdf.
362. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN). Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter; 2023 [cited 2024 Feb 5]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-041l_S2k_Erster-epileptischer-Anfall-Epilepsien-Erwachsenenalter_2023-09.pdf.
363. Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) der Deutschen Adipositas-Gesellschaft (DAG), Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter: S3-Leitlinie; 2019 [cited 2023 Aug 28]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/050-002l_S3_Therapie-Praevention-Adipositas-Kinder-Jugendliche_2019-11.pdf.

364. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e. V. (DAG). Prävention und Therapie der Adipositas: S3-Leitlinie; 2014 [cited 2023 Aug 28]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/050-001l_S3_Adipositas_Pr%C3%A4vention_Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf.
365. Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie. Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus 2022 [cited 2024 Jan 9]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/174-005l_S1_Hypoparathyreoidismus-Pseudohypoparathyreoidismus_2022-07.pdf.
366. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes; 2023 [cited 2024 Jan 9]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-001l_S3_Typ-2-Diabetes_2023-05.pdf.
367. Deutsche Adipositas-Gesellschaft e. V. (DAG). Therapie und Prävention der Adipositas im Kindes- und Jugendalter; 2019 [cited 2024 Jan 9]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/050-002l_S3_Therapie-Praevention-Adipositas-Kinder-Jugendliche_2019-11.pdf.
368. Khan AA, Guyatt G, Ali DS, Bilezikian JP, Collins MT, Dandurand K et al. Management of Hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research* 2022; 37(12):2663–77. Available from: URL: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jbmr.4716>.
369. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol* 2022; 186(2):R33-R63.
370. Verein zur Förderung der Belange von Menschen mit genetischen Veränderungen in der chromosomalen Region 22q11 (Wir sind 22Q) e. V. Grundsätze und Ziele; 2008 [cited 2023 Feb 21]. Available from: URL: http://www.kids-22q11.de/kids22q11_de/html/default/ff8081811ef41b9b011f1c8ea360039c.de.html.
371. Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk Leitlinien; 2020 [cited 2023 Feb 8]. Available from: URL: <https://www.awmf.org/regelwerk/>.
372. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H. GRADE-Leitlinien: 1. Einführung - GRADE-Evidenzprofile und Summary-of-Findings-Tabellen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2012; 106(5):357–68.
373. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358:j4008.
374. AMSTAR. AMSTAR Checklist; 2021 [cited 2023 Feb 16]. Available from: URL: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php.
375. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G et al. AGREE II: Instrument. *CMAJ* 2010; 182(18):E839-42.

376. Sterne JA, Higgins JP, Elbers RG, Reeves BC, development group for ROBINS-I. Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I): detailed guidance 2016. Available from: URL: <http://www.riskofbias.info>.
377. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods* 2021; 12(1):55–61.
378. Nußbaumer B, Gartlehner G, Kien C, Kaminski-Hartenthaler A, Langer G, Meerpohl JJ et al. Grade Leitlinien: 15. Von der Evidenz zur Empfehlung - Determinanten, die Richtung und Stärke einer Empfehlung bestimmen. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2014; 108(7):421–31.
379. Óskarsdóttir S, Persson C, Eriksson BO, Fasth A. Presenting phenotype in 100 children with the 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2005; 164(3):146–53.
380. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und angeborene Herzfehler. Hypoplastisches-Linksherzsyndrom/Hypoplastischer-Linksherzkomplex 2022 [cited 2024 Aug 22]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/023-030I_S2k_Hypoplastisches-Linksherzsyndrom-Hypoplastischer-Linksherzkomplex-Kinder-Jugendliche_2023-01.pdf.
381. Manandhar SR, Ghimire A, Rai D, Shrestha S, Adhikari P. Hypoplastic Left Heart Syndrome: A Case Report. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2023; 61(264):665–7.
382. Ward C. Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart* 2000; 83(1):81–5.
383. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e.V. (DGKJP). Autismus-Spektrum-Störungen_ASS-Diagnostik; 2016 [cited 2024 Mar 13]. Available from: URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/028-018I_S3_Autismus-Spektrum-Störungen_ASS-Diagnostik_2016-05-abgelaufen.pdf.
384. Siegler R, Eisenberg N, DeLoache J, Saffran J. Entwicklungspsychologie im Kindes- und Jugendalter. 4. Aufl. 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016. Available from: URL: <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:31-epflicht-1602722>.
385. Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, Berner R. Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020. (Springer Reference Medizin).

Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 08.09.2025

Nächste Überprüfung geplant: 07.09.2030

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