



UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM  
HEIDELBERG



ZENTRUM FÜR SELTENE ERKRANKUNGEN  
Universitätsmedizin Heidelberg



# Die (Erfolgs)geschichte des Neugeborenencreening – effektivste Maßnahme der Sekundärprävention in der Medizin

**Georg. F. Hoffmann**

*Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Heidelberg  
Dietmar-Hopp-Stoffwechszentrum*

# Zwei Brüder



# Neugeborenenenscreening

- Angeborene Krankheiten - nach asymptomatischem Intervall schwere Entwicklungsbeeinträchtigung, Krankheit oder Tod
  - Früherkennung in präsymptomatischer Phase erlaubt präventive Behandlung
- **Wichtigste und effektivste Maßnahme der Sekundärprävention in der Medizin**



# Entwicklung der Früherkennungsuntersuchungen vom 1.1. 1971- 31.08.2022

- **1966**            **Guthrie Test in einzelnen Bundesländern und der DDR**
- **01.01.1971**    **U1- U7 blaues Heft (Guthrie Test)**
- **01.01.1977**    **U 8 (4 Jahre)- seitdem gelbes Heft**
- **01.01.1992**    **Vitamin K Prophylaxe**
- **01.01.1996**    **Hüftsonographie- Screening**
- **01.10.1998**    **J 1 (12- 14 Jahre)**
- **2005**            **Erweitertes Stoffwechselscreening**
- **01.01.2009**    **Hörscreening**
- **19.5.2016**      **Neues gelbes Heft mit Mukoviszidose- Screening**
- **16.11.2016**    **Pulsoxymetriescreening**
- **Ab 2018**        **Weitere Erweiterungen Neugeborenenenscreening**

# Aktuelle Zielkrankheiten

## 13 Stoffwechselkrankheiten

1. Biotinidasemangel
2. Galaktosämie
3. Phenylketonurie (PKU) / Hyperphenylalaninämie (HPA)
4. Ahornsirupkrankheit (MSUD)
5. **Tyrosinämie Typ I** **NEU seit 16.3.2018**
6. Glutarazidurie Typ I (GA I)
7. Isovalerianazidurie (IVA)
8. Mittelkettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCADD)
9. Überlangkettige-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCADD)
10. Langkettige-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCHADD)
11. Carnitin-Palmitoyltransferase-I-Mangel (CPT I)
12. Carnitin-Palmitoyltransferase-II-Mangel (CPT II)
13. Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel (CACT)

## 2 Endokrinopathien

Hypothyreose  
Adrenogenitales Syndrom

### seit 2016

Cystische Fibrose

### seit 8/2019

Schwere kombinierte  
Immundefekte (SCID)

### ab Oktober 2021

Sichellzellerkrankung  
Spinale Muskelatrophie

## Neugeborenenenscreening – Fakten

- Blutentnahme im Alter von 36-72 Lebensstunden
- Teilnahme freiwillig, über 99% aller Neugeborenen
- Nur 500 Ablehnungen, aber ca. 4000 Kinder “fehlen”
- Kostenübernahme durch Krankenkassen (€ 43,88 pro Kind)
- Aktuelle Inzidenz ca. 1: 930 (2020)
- Hörscreening
- Pulsoxymetriescreening
- Regelung durch Kinderrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses



# Klinische und kognitive Outcomestudie

## Klinisches Outcome - Krankheitsspezifische Symptome:

- **82,7%** bei letzter Studienvisite keine spezifischen Symptome

## Entwicklungspsychologische Testungen:

- Denver Test:
  - N=183, medianes Alter (IQR; Range): **18,9 Monate** (18-21; 12-71)  
→ **95,6% altersentsprechend**
- IQ-basierte Tests:
  - N=179, medianes Alter(IQR; Range): **8,4 Jahre** (5,1-9,9; 2,8-17,0)  
→ **IQ (Mittel, SD): 100 ± 13**  
→ **87,7% IQ ≥ 85**

## Kindergarten/Schulplatzierung:

- > **95%** der Kinder  $\geq 3$  Jahre besuchen Kindergarten
- > **95%** der Kinder  $\geq 6$  Jahre wurden in eine Regelschule eingeschult
  - Alter bei Einschulung entsprechend Allgemeinbevölkerung



UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM  
HEIDELBERG

Pressemitteilung, 31. Oktober 2022

## Hufeland-Preis 2021 für Heidelberger Langzeitstudie zum Neugeborenenenscreening



STIFTUNG HUFELAND-PREIS  
DER DEUTSCHEN ÄRZTEVERSICHERUNG  
ZUR FÖRDERUNG DER PRÄVENTIVMEDIZIN



## Pilotprojekte Neugeborenenenscreening 2020 / 2025

August 2016 – Oktober 2022

**556.634** Kinder untersucht

**197** Kinder mit bestätigten Diagnosen

**1 : 2.826** Kindern betroffen

## Pilotprojekte Neugeborenencreening 2020 / 2025

**556.634** gescreente Neugeborene (Stand 10/2022)

~**Second tier-Untersuchungen** in ca. 8 % aller Proben

~**Recalls** 0,1%

### 197 identifizierte Patienten

\*Pat mit CBS und B<sub>12</sub>-  
Mangel

- 1 CBS-Mangel\*
- 1 HMG-CoA-Lyase-Mangel
- 3 Propionazidämie (1 milde Form)
- 5 Methylmalonazidurie / Cbl-Defekt Vitamin B<sub>12</sub>-resp.
- 1 Kombiniertes Remethylierungsdefekt (Cbl C-Defekt)
- 3 MTHFR-Mangel
- 4 Carnitin-Transporter-Defekt
- 4 Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
- 16 Harnstoffzyklusdefekte (6 OTC-, 6 ASS-, 2ASL-, 2 CPS1-Mangel)
- 1 PEPCK-C-Mangel
- 4 Spinale Muskelatrophie
- 7 Sichelzellkrankheit
- 148 Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel\***



## Maternaler Vitamin B<sub>12</sub> Mangel

Nach symptomatischer Diagnose (meist im 2. Lebenshalbjahr)

- Gedeihstörung
- Schwere bleibende Entwicklungsstörung
- Irreversible neurologische Symptome
- MRT Veränderungen

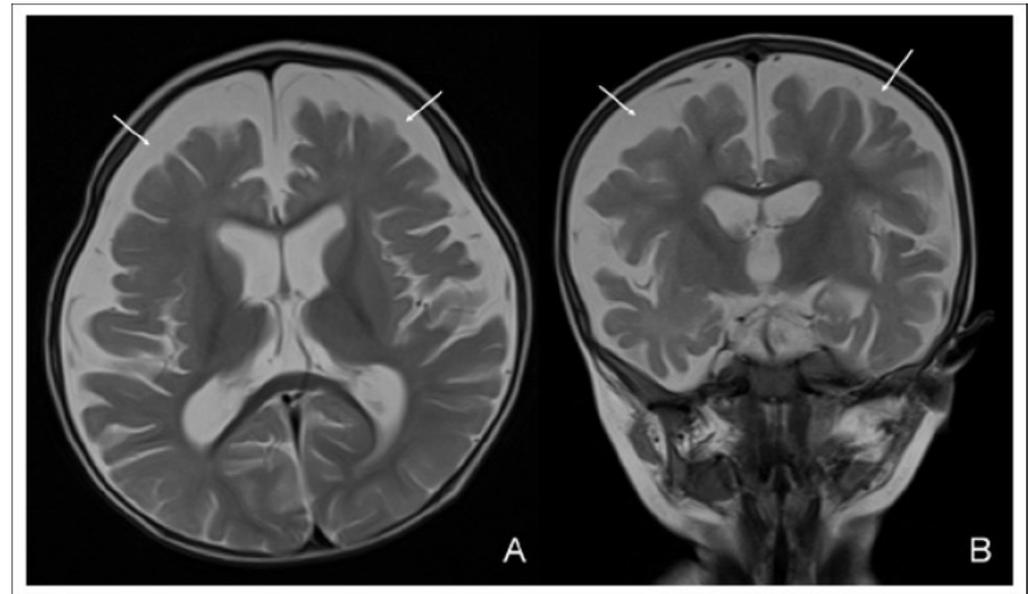


Abbildung aus: Kocaoglu et al. J Health Popul Nutr. 2014

# Neugeborenenenscreening auf Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel

## Ergebnisse Mütter

- Unerkannte Autoimmungastritis
- Nur wenige Mütter vegetarische oder vegane Ernährung
- Häufig Ernährungsprobleme und Anämie in der Schwangerschaft

## Ergebnisse Kinder

- Behandlung überwiegend mit Vitamin B<sub>12</sub> oral – nicht-invasiv und effektiv
- Alle Kinder asymptomatisch bei Screeningbefund und im mittelfristigen Follow-up

Gramer et al., Journal of Pediatrics 2020

Mütze et al., Journal of Pediatrics 2021

Gramer, Hoffmann, Monatsschr Kinderheilkd 2020

Gramer, Hoffmann, Current Medical Science 2020

Reischl-Hajiabadi et al. Nutrients 2022

## Zusammenfassung Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel

- Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel betrifft mindestens 1 von 3.800 Neugeborenen
- Ohne Screening 4fach erhöhtes Risiko für einen symptomatischen VitB<sub>12</sub>Mangel im ersten Lebensjahr (ESPED 2023)
- Neue Strategie für effizient moderate und schwere Formen
- Nutzen für Kinder und ihre Mütter
- Sinnvolle neue Zielkrankheit für das Neugeborenencreening



STIFTUNG HUFELAND-PREIS  
DER DEUTSCHEN ÄRZTEVERSICHERUNG  
ZUR FÖRDERUNG DER PRÄVENTIVMEDIZIN



## Tracking = Nachverfolgung offener Fälle

*Vom positivem Befund zur richtigen Diagnose und Therapie*

- **Das Neugeborenencreening ist nur so gut wie sein Tracking.**
    - Tracking ist in Deutschland ein Flickenteppich.
    - Zeitnahe Behandlung betroffener Kinder ist gefährdet.
  - Ursachen für „lost-to-follow-up“
    - Mangelnde Aufklärung bei Erstuntersuchung
    - Kontakt zum Patienten verloren
      - *Aktiv*: mangelndes Interesse, bewusste Kontaktvermeidung
      - *Passiv*: Umzug, Vergesslichkeit
- **Tracking für Hörscreening sowie „Trockenblutscreening“** in Baden-Württemberg: Trackingzentrale

# Konatale Hypothyreose

Fatale Folgen bei fehlender Kontrolle nach Frühabnahme  
oder Frühgeburt

Beispiel: Übersehene Hypothyreose

- Durch Fehlbildung der Schilddrüse entsteht Mangel an Schilddrüsenhormonen
- Sporadisches Auftreten, multifaktoriell, z. T. genetisch bedingt
- **Prävalenz ca. 1 : 3.500**

**Symptome:**

langsam entstehende Symptomatik: Makroglossie, trocken-kühle Haut, spröde Haare, Ernährungsprobleme, Bradykardie, Hypotonie, Entwicklungs- und Wachstumsstörung, Bewegungsarmut, Knochenreifungsstörung, später **schwerste geistige Behinderung**

**Therapie:**

L-Thyroxin p.o.

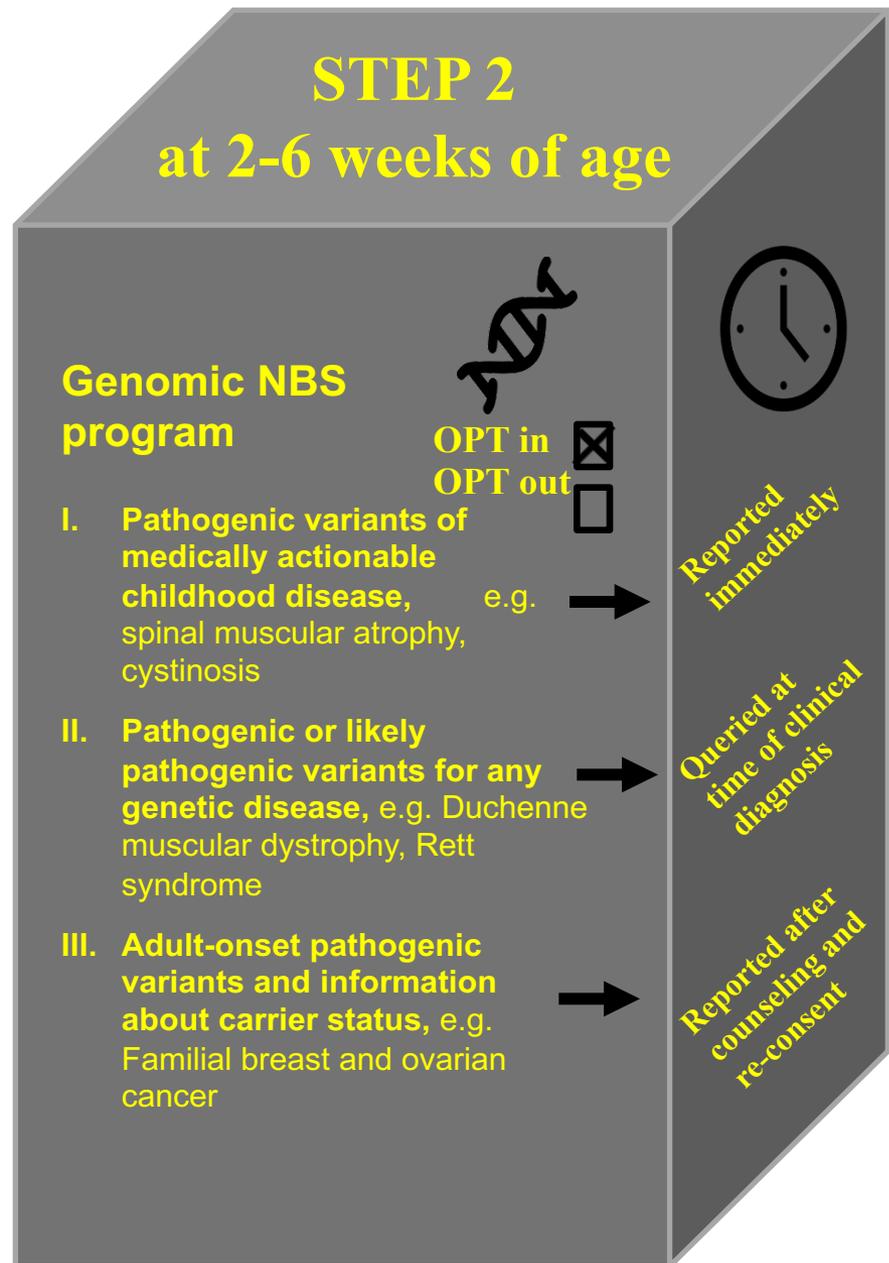
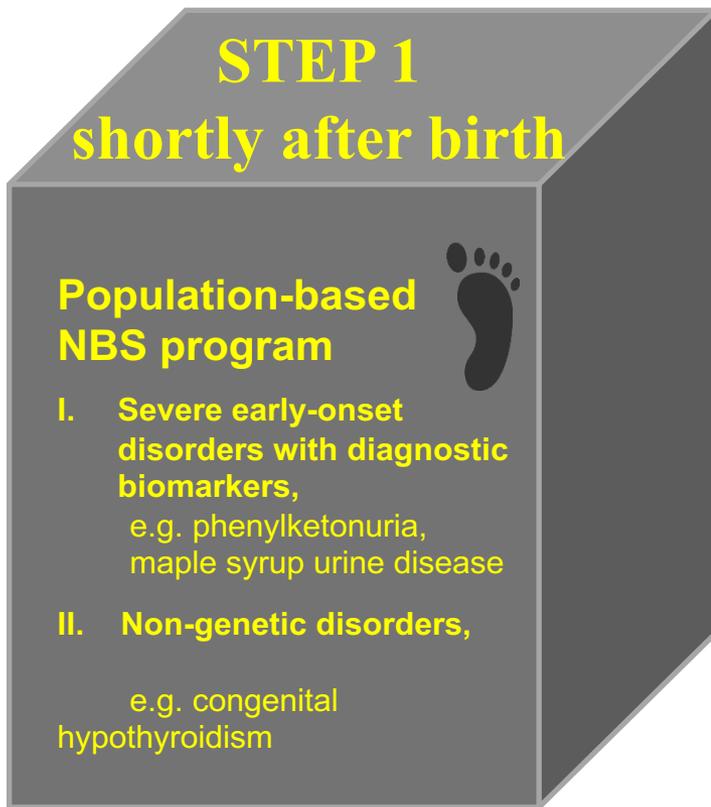


Bild mit Genehmigung durch G.F. Hoffmann

# Neugeborenencreening Fazit

- Neugeborenencreening erfolgreichste Maßnahme der Sekundärprävention
- NGS Deutschland mehr als 35 Millionen Kinder untersucht  
> 14.000 Kinder angeborene Stoffwechsel- oder Hormonstörung  
Gramer et al., Monatsschr Kinderheilkd 2018
- Zusätzliche Zielkrankheiten und Anwendung von Second-tier-Strategien werden dazu beitragen, dass zukünftig noch mehr Kinder vom Neugeborenencreening profitieren
- Essentiell sind, insbesondere für weitere Erweiterungen, verbesserte Programmstrukturen, insbesondere Tracking, und weiterhin eineindeutige uneingeschränkte Befürwortung durch Ärzteschaft und Bevölkerung





Schaaf CP, Kölker S, Hoffmann GF. **2021** Genomic newborn screening: Proposal of a two-stage approach. **J Inherit Metab Dis** 44: 518 - 520

**2020**

Von ***140.000.000*** Neugeborene  
auf der Welt

hatten nur **28%** ein  
bevölkerungsbasiertes  
Neugeborenenenscreening

# Danksagung

**Dietmar Hopp Stiftung**



**Universitätsklinikum Heidelberg**

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Dietmar-Hopp-Stoffwechszentrum  
Neugeborenencreening

**Patienten und Familien**

**Einsendenden Kliniken, Ärzten  
und Hebammen**

**Weiterbetreuenden Klinken  
und Ärzten**

