



Anlage zur Zusammenfassenden Dokumentation (Kapitel C)

Beratungsverfahren Methodenbewertung

Kinder-Richtlinie:

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:

Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer
Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und
Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-
Screening

Vom 28.04.2025



Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de


Inhalt

C-1	Antrag.....	4
C-2	Unterlagen zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	4
C-2.1	Fragebögen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen	4
C-2.2	Bekanntmachung im Bundesanzeiger (BANz AT 12.01.2023 B2)	4
C-2.3	Übersichten der eingegangenen Einschätzungen	4
C-2.4	Literaturlisten aus den Einschätzungen	4
C-2.5	Wortprotokoll zum Einschätzungsverfahren.....	4
C-3	Beauftragung des IQWiG zu Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes	4
C-3.1	Beschluss zur Beauftragung des IQWiG	4
C-3.2	Konkretisierung der IQWiG-Beauftragung	4
C-4	Sachverständigenanhörung	5
C-4.1	Fragebögen.....	5
C-4.2	Antworten	5
C-4.3	Wortprotokoll Sachverständigenanhörung.....	5
C-5	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	5
C-5.1	Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde	5
C-5.2	Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden	5
C-5.3	Darstellung der Änderungen im Richtlinien-Fließtext.....	6
C-5.4	Schriftliche Stellungnahmen.....	6
C-5.5	Wortprotokoll zum Stellungnahmeverfahren	6
C-6	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (<i>wird nach BMG Prüfung eingefügt</i>)	6
C-7	Beschluss (BANz AT) (<i>wird nach BANz-VÖ eingefügt</i>).....	6
C-8	Tragende Gründe (<i>wird nach BANz-VÖ eingefügt</i>).....	6

C-1 Antrag

C-2 Unterlagen zur Ankündigung des Bewertungsverfahrens

C-2.1 Fragebögen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen

C-2.1.1 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen - Vitamin B12-Mangel

C-2.1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen - Homocystinurie

C-2.1.3 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen - Propionazidämie

C-2.1.4 Fragebogen zur strukturierten Einholung erster Einschätzungen - Methylmalonazidurie

C-2.2 Bekanntmachung im Bundesanzeiger (BAnz AT 12.01.2023 B2)

C-2.3 Übersichten der eingegangenen Einschätzungen

C-2.3.1 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen - Vitamin B12-Mangel

C-2.3.2 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen - Homocystinurie

C-2.3.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen - Propionazidämie

C-2.3.4 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen - Methylmalonazidurie

C-2.4 Literaturlisten aus den Einschätzungen

C-2.4.1 Literaturliste aus den Einschätzungen - Vitamin B12-Mangel

C-2.4.2 Literaturliste aus den Einschätzungen - Homocystinurie

C-2.4.3 Literaturliste aus den Einschätzungen - Propionazidämie

C-2.4.4 Literaturliste aus den Einschätzungen - Methylmalonazidurie

C-2.5 Wortprotokoll zum Einschätzungsverfahren

C-3 Beauftragung des IQWiG zu Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes

C-3.1 Beschluss zur Beauftragung des IQWiG

C-3.2 Konkretisierung der IQWiG-Beauftragung

C-4 Sachverständigenanhörung

C-4.1 Fragebögen

C-4.1.1 Fragebogen - Vitamin B12-Mangel

C-4.1.2 Fragebogen - Homocystinurie

C-4.1.3 Fragebogen - Propionazidämie

C-4.1.4 Fragebogen - Methylmalonazidurie

C-4.2 Antworten

C-4.2.1 Antworten - Vitamin B12-Mangel

C-4.2.2 Antworten - Homocystinurie

C-4.2.3 Antworten - Propionazidämie

C-4.2.4 Antworten - Methylmalonazidurie

C-4.2.5 Stellungnahme DGNS

C-4.3 Wortprotokoll Sachverständigenanhörung

C-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

C-5.1 Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde

C-5.2 Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden

C-5.2.1 Anlage 1 zu Tragenden Gründen – Dokumentation Einschätzungsverfahren

C-5.2.2 Anlage 2 zu Tragenden Gründen – Dokumentation Sachverständigenanhörung

C-5.2.3 Anlage 3 zu Tragenden Gründen – Stellungnahme FBMed vom 03.09.2024

C-5.2.4 Anlage 4 zu Tragenden Gründen – Stellungnahme FBMed vom 31.01.2021

- C-5.3 Darstellung der Änderungen im Richtlinien-Fließtext**
- C-5.4 Schriftliche Stellungnahmen**
- C-5.5 Wortprotokoll zum Stellungnahmeverfahren**
- C-6 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V (*wird nach BMG Prüfung eingefügt*)**
- C-7 Beschluss (BA_nz AT) (*wird nach BA_nz-VÖ eingefügt*)**
- C-8 Tragende Gründe (*wird nach BA_nz-VÖ eingefügt*)**

Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB)

Antrag der Patientenvertretung nach

§ 140f SGB V auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings

gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 26 SGB V:

Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen
(Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten
Neugeborenen-Screening (ENS)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. Beschreibung der Zielerkrankungen und Detektionsmöglichkeiten im Neugeborenen-Screening.....	2
3. Screening-Programme	4
3.1 Pilotprojekt Heidelberg	4
3.2 Screening-Programm Österreich	6
3.3 Screening-Programm Wisconsin	7
4. Screening-Algorithmus.....	8
5. Zielsetzung des Antrags und Beschreibung der Methode.....	10
6. Ablauf des Neugeborenen-Screenings	10
7. Schaden-Nutzen Abwägung	11
8. Kosten-Nutzen Bewertung	12
9. Strukturelle Voraussetzungen eines Screenings.....	12
10. Literaturverzeichnis	13

1. Einleitung

Das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) dient der frühzeitigen Erkennung und unverzüglichen Therapieeinleitung von Erkrankungen des Hormon-, Stoffwechsel- und Immunsystems sowie des neuromuskulären Systems. Derzeit werden Neugeborene auf 16 Zielerkrankungen im Rahmen des ENS gescreent. Unentdeckt können diese Krankheiten zu Organschäden, körperlicher oder geistiger Behinderung oder sogar zum Tod führen.

Ein Vitamin B12-Mangel bei einem Neugeborenen stellt eine behandelbare Krankheit dar, die bei ausbleibender Behandlung zu schweren, irreversiblen neurologischen Schädigungen beim Säugling führen kann. Neugeborene mit einem Vitamin B12-Mangel sind symptomlos. Eine klinische Manifestation passiert meist im zweiten Lebensjahr. Die Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels stellt eine geeignete Zielkrankheit für das ENS dar. Darüber hinaus lassen sich die angeborenen Stoffwechselstörungen Homocystinurie (HCU), Propionazidämie (PA) und Methylmalonazidurie (MMA) über die nachfolgend dargelegten Screening-Algorithmen detektieren, die einer unmittelbaren Therapieeinleitung bedürfen.

2. Beschreibung der Zielerkrankungen und Detektionsmöglichkeiten im Neugeborenen-Screening

Eine Vitamin B12-Mangelstörung bei einem Neugeborenen kann auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Im Vergleich zu den bereits im ENS etablierten Zielkrankheiten handelt es sich in der Regel um eine erworbene Störung beim Neugeborenen. Am häufigsten liegt ein maternal bedingter Mangel vor, infolge einer zu geringen Aufnahme von Vitamin B12 über die Nahrung, unerkannte gastrointestinale Resorptionsstörungen bei der Mutter (Autoimmungastritis), Magenbypass, Darminflammationen (Colitis ulcerosa), Wirt-Mikrobiom-Wechselwirkungen, Einnahme von Medikamenten (Carbamazepin) oder das HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome) (Gramer/Hoffmann 2020, Konstantopoulou et al. 2021).

Kinder mit einem maternal bedingten Vitamin B12-Mangel sind bei Geburt asymptomatisch, entwickeln meist im zweiten Lebenshalbjahr schwere multiple Symptome mit irreversiblen neurologischen Schädigungen und dauerhaften Entwicklungs- und Gedeihstörungen, die meist erst im zweiten Lebensjahr klinisch erkannt wird. Aufgrund unspezifischer und der zeitversetzt auftretenden Symptome oder Entwicklungsstörungen, die nicht unbedingt wahrgenommen werden, besteht eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit, dass ein Vitamin B12-Mangel bei Kindern nicht erkannt bzw. nach Beginn einer altersentsprechenden Kleinkinderkost nicht mehr nachgewiesen werden kann (Konstantopoulou et al. 2021).

Eine frühzeitige Detektion ermöglicht eine rechtzeitige Behandlung durch Vitamin B12-Supplementation, die frühzeitig effektiver ist als erst bei symptomatischem. Bei symptomatischer Diagnostik und Supplementation von Vitamin B12 tritt eine Besserung der Symptome ein, die neurologische und intellektuelle Langzeitergebnisse der Patientinnen und Patienten zeigen aber häufig bleibende Beeinträchtigungen. Bei präsymptomatischer und frühzeitiger Diagnostik und Behandlung mittels Gabe von Vitamin B12 ist dagegen eine normale Entwicklung zu erwarten.

Zur Detektion eines Vitamin B12-Mangels ist die alleinige Bestimmung des Vitamin B12-Spiegels kein ausreichender Marker. Daher sind auch die Messung des funktionellen Markers Homozystein und Methylmalonsäure einzuschließen. Durch die Bestimmung dieser Parameter im Rahmen eines definierten Screening-Algorithmus lassen sich auch Neugeborene mit den angeborenen Stoffwechselstörungen HCU, PA und MMA detektieren. Hierbei handelt es sich um Störungen, die auf einen genetisch bedingten Stoffwechseldefekt beim Neugeborenen zurückzuführen sind (Beginn (Gramer et al. 2020, Gramer/Hoffmann 2020).

Homocystinurie (HCU) zählt zu den Störungen des Aminosäurestoffwechsels. Die klassische Form ist durch einen Defekt der Cystathioninsynthetase (Cystathionin-beta-Synthase, CBS) bedingt. Die Therapie erfolgt durch Gabe von Vitaminen, Folsäure und bei Bedarf einer speziellen Diät.

Bei Propionazidämie (PA) handelt es sich um eine seltene angeborene Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der Organoazidopathien. Es liegt eine Störung im Abbau von Eiweiß infolge fehlender Aktivität der Propionyl-Coenzym A(CoA)-Carboxylase vor. Die Therapie besteht aus einer eiweißarmen Diät und Medikamenten.

Auch bei Methylmalonazidurie (MMA) handelt es sich um eine seltene angeborene Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der Organoazidopathien. Es liegen Störungen im Abbau von Eiweiß vor. Es existieren verschiedene Formen der MMA, die mit Störungen im Vitamin B12-Stoffwechsel einhergehen können. Die Behandlung erfolgt mittels eiweißarmer Diät und/oder Medikamenten bzw. der Gabe von Vitamin B12.

Die genannten Stoffwechselstörungen können bereits in den ersten Lebenstagen metabolische, lebensbedrohliche Krisen hervorrufen, die ein frühzeitiges Erkennen und akuten Handlungsbedarf notwendig machen.

In verschiedenen europäischen Ländern sind HCU, PA und MMA inkl. Vitamin B12-bezogene Mangelstörungen als Zielerkrankungen im Neugeborenen-Screening integriert (Loeber et al. 2021). Auch im amerikanischen Raum sind im „Recommended Universal Screening Panel (RUSP) For Newborn Screening“ die genannten Stoffwechselstörungen als empfohlene Zielerkrankungen für ein Neugeborenen-Screening gelistet (Advisory Committee on Heritable

Disorders in Newborns and Children 2018). Die adressierten Stoffwechselstörungen sowie der Vitamin B12-Mangel erfüllen die Screening-Kriterien nach Wilson/Jungner (1968).

3. Screening-Programme

Die Entwicklung weitergehender Analysemethoden für das Neugeborenen-Screening ermöglichen, den maternal bedingten Vitamin B12-Mangel sowie die angeborene Stoffwechselstörungen HCU, PA und MMA beim Neugeborenen sicher festzustellen.

3.1 Pilotprojekt Heidelberg

Aus Deutschland liegen Daten eines Pilotprojekts der Universität Heidelberg vor. Hier wurde eine systematische Screeningstrategie mit einer Kombination aus zwei Second Tier-Verfahren mittels Tandem-Massenspektrometrie durchgeführt (Gramer et al. 2020). Ein solches Vorgehen ermöglicht die Detektion von moderaten und schweren B12-Mangel-Erscheinungen beim Neugeborenen, das Erkennen der Organazidopathien MMA und PA sowie die Aminosäurestoffwechselstörung HCU. Nachfolgende Abbildung aus Gramer et al. (2020) zeigt den gewählten Screening-Algorithmus mit definierten Cut-off-Werten. Als First Tier wurde Meth bzw. Meth/Phe-ratio sowie C3/C2-Konzentration gemessen. Das Second Tier-Verfahren besteht aus der Kombination aus tHcy und MMA/3-OH-PA/MCA.

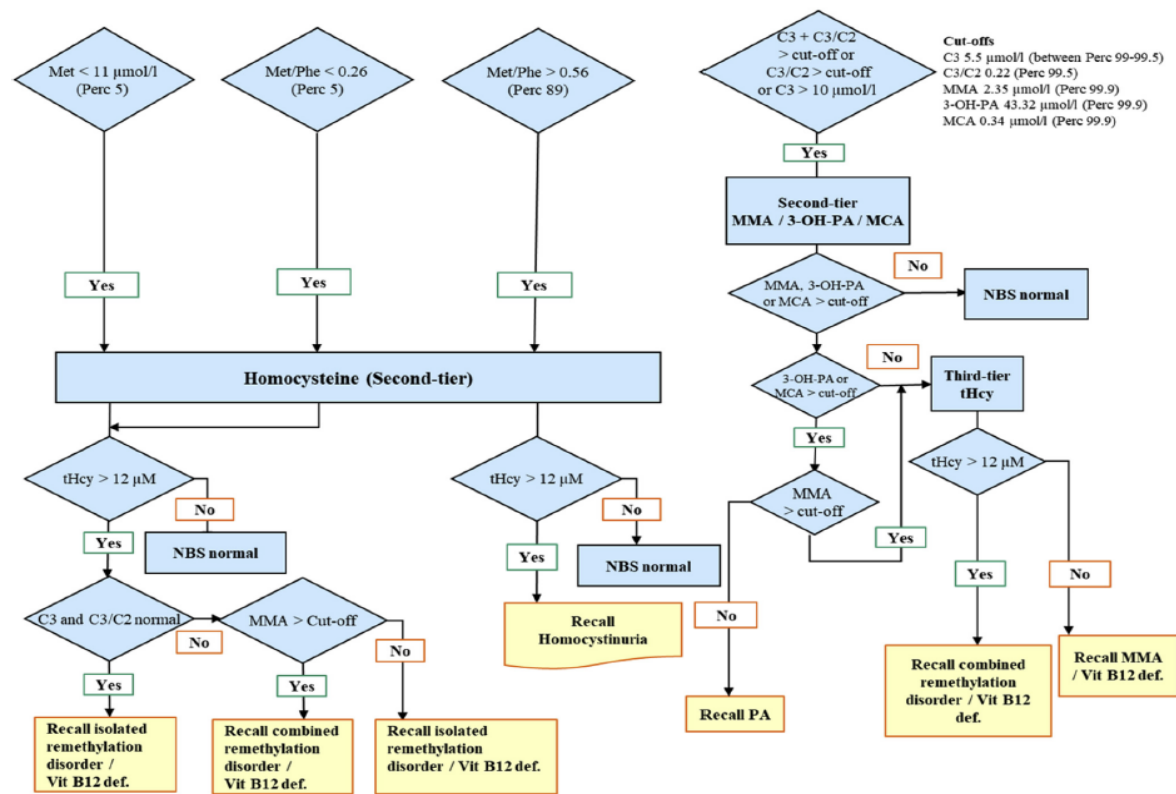


Figure 1. Second-tier algorithms used in the study Newborn screening 2020. Recall for vitamin B₁₂ deficiency if tHcy <50 µmol/L; recall for isolated or combined remethylation disorder if tHcy ≥50 µmol/L. def., deficiency; Recall MMA, recall for methylmalonic aciduria; Recall PA, recall for propionic aciduria; Vit, vitamin; Perc, percentile.

Quelle: Gramer et al. 2020, S. 3

Im Zeitraum von August 2016 bis Oktober 2018 nahmen 176.702 Kinder am Heidelberger Pilotprojekt teil. In 7,4% der Screeningteilnehmer war eine Second tier-Analyse erforderlich. Danach verblieben 80 Neugeborene (0,05%) mit einem auffälligen Befund.

Darunter konnten 35 Fälle als Screening positiv bestätigt werden: 33 Neugeborene mit einem Vitamin B₁₂-Mangel, 1 Neugeborenes mit Methylentetrahydrofolat-Reduktase-Mangel und 1 Neugeborenes mit PA. Der positive prädiktive Wert (PPV) lag bei 0.45.

Mit einer Inzidenz von 1 je 5.355 Neugeborenen ist der mütterlich bedingte Vitamin B₁₂ Mangel die häufigste Diagnose im Neugeborenen-Screening – auch im Vergleich zu den im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS) bereits etablierten Stoffwechselstörungen.

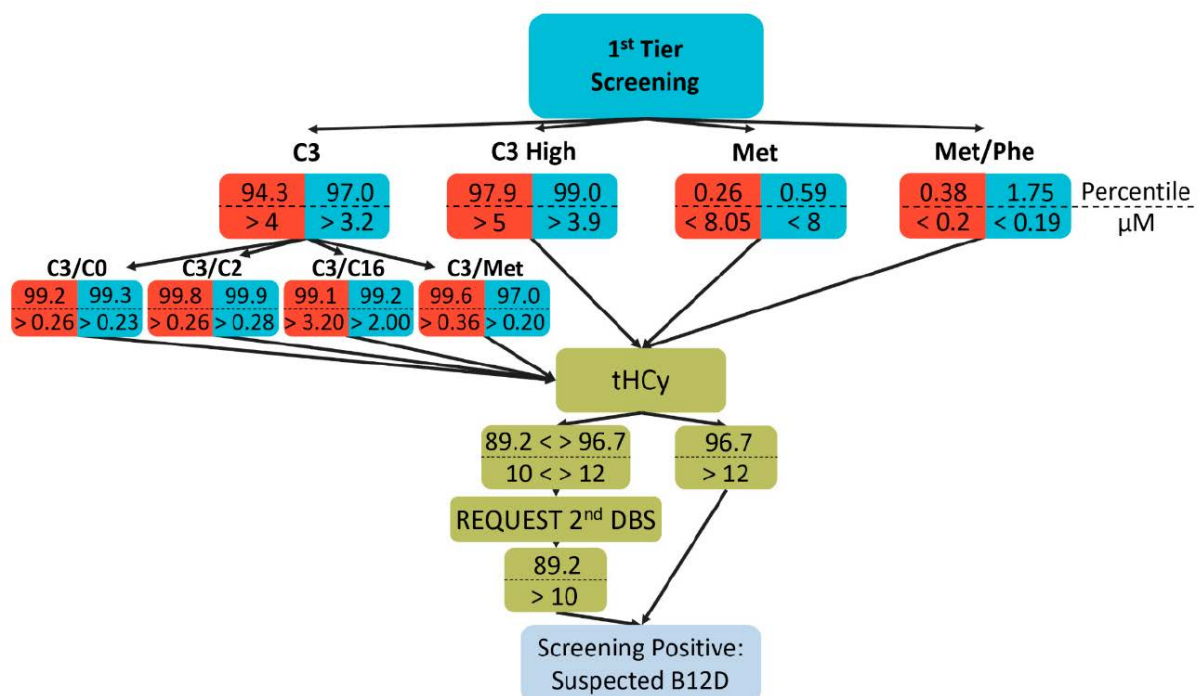
Darüber hinaus liegt eine Nachbeobachtungsstudie zum Outcome von Neugeborenen, die im Rahmen des Heidelberger Pilotprojekts positiv auf einen Vitamin B₁₂-Mangel getestet wurden, vor. Hier konnten 31 Neugeborene eingeschlossen werden. Sie supplementierten Vitamin B₁₂ im Median für 5,9 Monate (1,1-16,2). Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtungsuntersuchung mit einem medianen Alter von 15 Monaten waren alle Neugeborene altersentsprechend

entwickelt, gemessen anhand der Denver Entwicklungsskala. Keines der Neugeborenen zeigte klinische Symptome eines Vitamin B12-Mangels (Mütze et al. 2021).

3.2 Screening-Programm Österreich

Vergleichbare Ergebnisse zum Heidelberger Pilotprojekt liegen aus dem Neugeborenen-Screening-Programm aus Österreich vor. Hier wurde im Jahr 2018 die Detektion eines Vitamin B12-Mangels in das regelhafte Neugeborenen-Screening integriert. MMA, PA und HCU sind bereits im österreichischen Neugeborenen-Screening etabliert.

Hier basiert der Screening-Algorithmus auf der Messung von C3 und Methione und der Berechnung des Met/Phe-ratio sowie dem sich anschließenden Second Tier-Verfahren über tHcy. Der positive prädiktive Wert zur Detektion von Vitamin B12-Mangel oder MMA liegt bei 59% bis 87%, welche nach den Autoren Rozmaric et al. (2020) als hohe Testgüte bewertet wird. Nachfolgende Abbildung stellt den im österreichischen Screening-Programm gewählten Algorithmus dar.



Quelle: Rozmaric et al. 2020, S. 3

Von 86.952 gescreenten Neugeborenen in Österreich im Jahr 2019 konnten 56 Kinder mit einem Vitamin B12-Mangel identifiziert werden. Wie auch im Heidelberger Pilotprojekt zeigt sich hier, dass im Vergleich zu den anderen Zielerkrankungen der Vitamin B12-Mangel die

höchste Prävalenz im Neugeborenen-Screening hat. Es liegt eine Prävalenz von etwa 90 pro 100.000 österreichischen Neugeborene vor (Konstantopoulou et al. 2021, Konstantopoulou/Zeyda 2019, Rozmaric et al. 2020). Die Diagnose einer PA bzw. MMA wurde in 2 bzw. 1 Fall gestellt (siehe nachfolgende Tabelle).

Inzidenzen in Österreich 2018	
Phenylketonurie	1
Hyperphenylalaninämie	3
Galaktosämien	4
Adrenogenitales Syndrom	7
Hypothyreose	24
Cystische Fibrose	22
Biotinidase-Mangel	4
Citrullinämie Typ I	4
Carnitin-Transporterdefekt	2
Glutarazidurie Typ I	2
Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	8
Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	3
Long-Chain 3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	1
Propionazidämie	2
Methylmalonazidurie	1
Isovalerianazidurie	1
Intrazelluläre Cobalamindefekte	2
Vitamin B12-Mangel	56
Gesamt	147

Quelle: Konstantopoulou/Zeyda 2019, S. 11

3.3 Screening-Programm Wisconsin

In den Anfängen der 2000er Jahre wurde in Wisconsin PA und MMA als Zielerkrankungen ins Neugeborenen-Screening integriert. Zunächst über die Messung von C3, später ergänzt durch C3/C2-ratio. In 2013 wurde ein Second Tier-Verfahren ergänzt über die Messung von MMA und MCA (Held et al. 2022). Nachfolgende Abbildung stellt den Algorithmus dar:

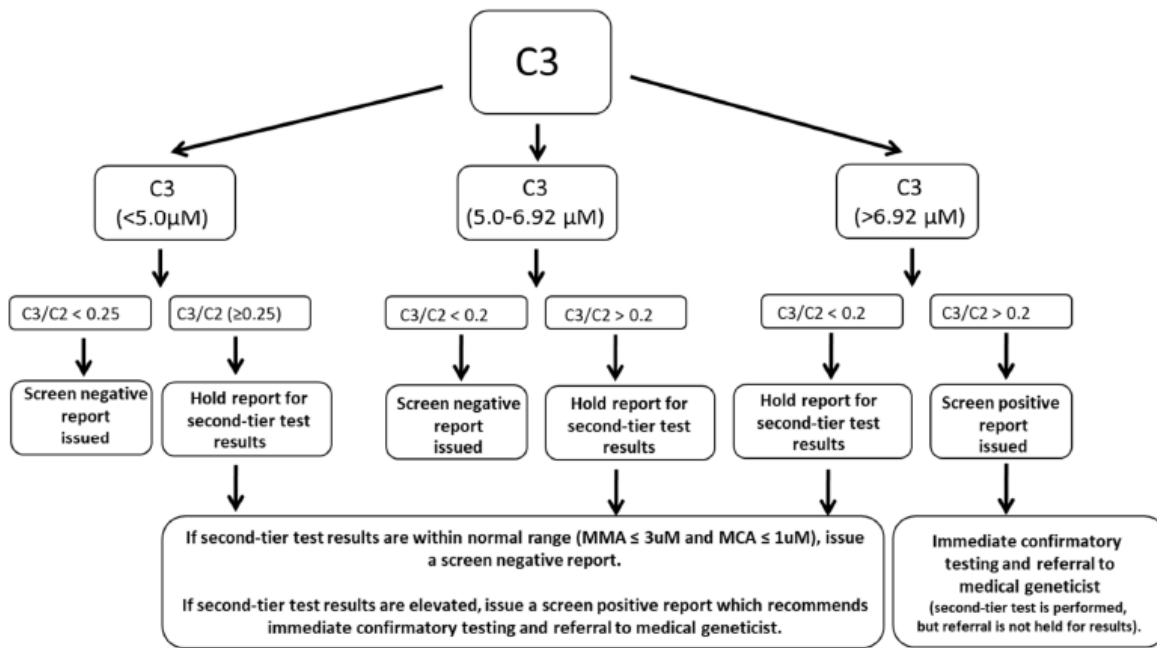


Figure 1. Wisconsin newborn screening algorithm for elevated propionylcarnitine (C3).

Quelle: Held et al. 2022, S. 4

Der PPV zur Detektion von PA und MMA konnte durch Einführung von Second Tier um 10% gesteigert werden. Weiter zeigen die Ergebnisse der von Held et al. (2022) vorgebrachten Analysen den Zusammenhang der ausgewählten Biomarker hinsichtlich der Detektion von angeborenen Stoffwechselstörungen und erworbenem Vitamin B12-Mangel auf. Sowohl ein mütterlicher Vitamin B12-Mangel als auch eine angeborene MMA beim Neugeborenen führen zur Erhöhung der C3-Konzentration und bedürfen eines zweiten Analyseschrittes, um zwischen den Störungsbildern differenzieren zu können.

4. Screening-Algorithmus

Das Verfahren der Wahl zur Detektion einer Vitamin B12-Mangelstörung sowie von Störungen des Aminosäurestoffwechsels und Organazidopathien ist die bereits im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS) etablierte Tandem-Massenspektrometrie.

Die Erfahrungen weiterer Screening-Programme sowie Evaluation von Screening-Daten im Hinblick auf die Testgüte zeigen, dass die Einführung einer ergänzenden Zweitmessung mittels eines Second Tier-Verfahrens eine erforderliche Voraussetzung ist, um die Rate an falsch-positiven Befunden bei auffälligem Screening-Erstbefund zu senken und damit den positiven prädiktiven Wert zu steigern.

So sprechen sich Okun et al. (2015) nach der Analyse diverser Screening-Daten dafür aus, zur Detektion von HCU den Met to Phe-Ratio als First Tier und die Messung von tHcy als Second Tier-Parameter zu wählen. Auch Auswertungen aus Kuwait sprechen für die genannten Marker als Screening-Parameter der Wahl (Alsharhan et al. 2021).

Analysen zu den Organazidopathien zeigen, dass die alleinige Messung von C3 kein sensitiver Parameter ist und mit einer hohen Rate an falsch-positiven Befunden einhergeht (Held et al. 2022, Gramer et al 2020, Gramer/Hoffmann 2020).

In Schweden wurde im Jahr 2017 ein Second Tier-Verfahren zur Detektion von MMA/PA und HCU eingeführt, mit der eine Steigerung des positiven prädiktiven Werts von 34% auf 62% bzw. von 8% auf 100% einherging und damit die Rate an falsch-positiven Befunden deutlich gesenkt werden konnte (Sörensen et al. 2020).

In der Zusammenschau stehen insbesondere mit den oben genannten Daten des Heidelberger Pilotprojekts aktuelle und sensitive Nachweismethoden für die Integration eines B12/PA/MMA/HCU-Screenings zur Verfügung.

Gramer/Hoffmann (2020) fordern auf Grundlage ihrer Forschungsergebnisse die flächendeckende Integration der genannten Zielerkrankungen in das ENS im Rahmen der Kinder-Richtlinie unter Einführung von tHcy und MMA als Second-Tier-Parameter.

An dieser Stelle soll auch auf die Limitationen hinsichtlich der Durchführung eines Neugeborenen-Screenings auf Organazidopathien hingewiesen werden. Grünert et al. (2012) verglichen Daten eines anlasslosen Neugeborenen-Screening mit einem selektiven Screening auf PA. Die Ergebnisse zeigen, dass ein anlassloses Screening zu früheren Diagnosen einer PA führt. Eine metabolische Krise konnte allerdings durch das Screening nicht verhindert werden. Die Mehrheit der Neugeborenen war bereits symptomatisch, als der positive Screeningbefund vorlag. Damit zeigen sich nur bedingt günstige Effekte hinsichtlich der Morbidität, allerdings zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der Mortalitätsrate zugunsten eines anlasslosen Screenings. Ähnlich berichten auch Haijes et al. (2019) anhand einer retrospektiven Kohortenanalyse aus den Niederlanden, dass metabolischen Krisen bei Neugeborenen durch die Einführung eines PA/MMA- Screenings nur begrenzt verhindert werden können.

5. Zielsetzung des Antrags und Beschreibung der Methode

Durch die Einführung einer systematischen Reihenuntersuchung von Neugeborenen auf das Vorliegen eines Vitamin B12-Mangels sowie weiterer genannter Stoffwechselstörungen soll sichergestellt werden, dass Betroffene frühzeitig erkannt werden. Für die Stoffwechselstörungen MMA/PA/HCU gilt es, metabolische Krisen ggf. zu verhindern und rechtzeitig zielgerichtete Therapien einzuleiten. Bei der Identifikation eines Vitamin B12-Mangels steht die symptomlose Detektion im Fokus. Damit soll ein unerkannter Vitamin B12-Mangel und damit einhergehende Entwicklungs- und Gedeihstörungen sowie neurologische Schädigungen vermieden werden. Ziel des Antrags ist die Bewertung auf Einführung eines Neugeborenen-Screenings auf Vitamin B12-Mangel sowie zusätzlichen Stoffwechselerkrankungen in Deutschland.

Als Suchtest bedarf es einen komplexen Algorithmus mit verschiedenen Biomarkern, die in Kombination in der Lage sind, die aufgeführten Störungen zu detektieren.

Insbesondere die unter 3. dargelegten Ergebnisse zeigen, dass es eine effektive Screeningstrategien für Neugeborene gibt.

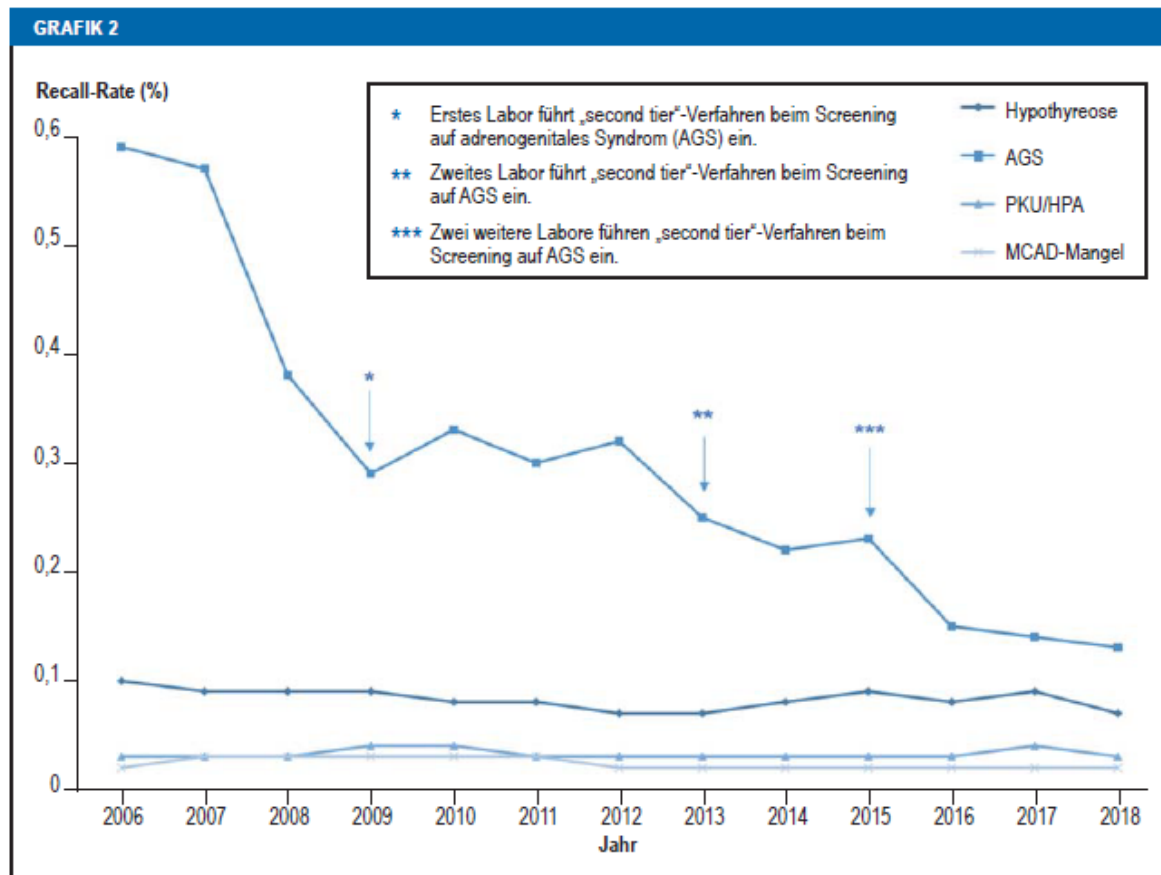
6. Ablauf des Neugeborenen-Screenings

Ein Vitamin B12-Mangel sowie MMA, PA, HCU sind bisher keine Zielkrankheiten im Rahmen des in Deutschland seit 2002 etablierten erweiterten Neugeborenen-Screenings (ENS). Das ENS ist Bestandteil der Kinder-Richtlinie des G-BA. Das ENS dient der Früherkennung von angeborenen Stoffwechseldefekten, endokrinen Störungen und Defekten des Blutsystems, Immunsystems und neuromuskulären Systems bei Neugeborenen, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden. Durch das Screening soll eine unverzügliche Therapieeinleitung bei Diagnosestellung ermöglicht werden.

Die Untersuchung auf die derzeit im ENS nach der Kinder-Richtlinie des G-BA verankerten Zielkrankheiten erfolgt in den meisten Fällen mittels Tandem-Massenspektrometrie.

Die Einführung eines Second Tier-Verfahren wird derzeit von Fachleuten bereits für die im ENS verankerten Zielerkrankungen gefordert (Lüders et al. 2021). Laut der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V. (2021) ist ein Second Tier-Verfahren derzeit auf freiwilliger Ebene in 4 von 15 Laboren im Rahmen der Zielerkrankung adrenogenitales Syndrom (AGS) umgesetzt. Im Ergebnis kam es bei dem AGS durch die ergänzende Analyse des Steroidhormonprofils aus derselben Filterpapierkarte bei erhöhter Konzentration von 17-alpha-Hydroxy-Progesteron in der Erstmessung zur Senkung der Recall-Rate. Nachfolgende

Abbildung zeigt die positive Senkung der Recall-Rate infolge der Einführung des zweistufigen Analyseschritts im Zeitverlauf von 2006 bis 2018.



Recall-Raten ausgewählter Zielkrankheiten im deutschen Neugeborenen-Screening; zeitlicher Verlauf 2006–2018

Das Screening auf Hypothyreose, PKU/HPA (Phenylketonurie/milde Hyperphenylalaninämie) und MCAD-Mangel (MCAD, Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase) zeigt auch ohne „second tier“-Verfahren eine niedrige Recall-Rate (Rate an positiven Screeningbefunden). Beim Screening auf AGS führte die Einführung der „second tier“-Methodik (zusätzliches Analyseverfahren in einem zweiten Untersuchungsschritt aus derselben Blutprobe) zu einer deutlichen Reduktion der Recall-Raten.

Quelle: Lüders et al. 2021, S. 106

Damit sind die Voraussetzungen zur Erweiterung des ENS um die genannten Zielerkrankungen gegeben.

7. Schaden-Nutzen Abwägung

Ziel des Screenings ist eine frühzeitige Behandlung der diversen Erkrankungen, um schwere klinische Symptome zu vermeiden. Insbesondere bei einem Vitamin B12-Mangel, welcher eine vergleichsweise häufige Diagnose in Neugeborenen-Screening-Programmen ist, sorgen bei einem unerkannten Verlauf heterogene und unspezifische Symptome zu einem späten Diagnosezeitpunkt, zu dem häufig schon irreversible Schädigungen eingetreten sind. Die

Testung auf diverse Biomarker wäre ein zusätzliches Ergebnis innerhalb des Neugeborenen-Screenings aus Trockenblut mittels Tandem-Massenspektrometrie unter Etablierung eines Second Tier-Verfahrens. Diese geschieht nur mit Einwilligung der Eltern. Kurzfristige psychische Belastungen der Eltern können jedoch nicht in Gänze ausgeschlossen werden. Der Nutzen des Screenings überwiegt aber mögliche Verunsicherungen der Eltern. Notwendig ist auch hier die gute Aufklärung, standardisierte Durchführung und Schulung des medizinischen Personals.

8. Kosten-Nutzen Bewertung

Bei der Literaturrecherche wurden keine Angaben zur Kosteneinschätzung des Screenings bzw. Studien zur Kosten-Nutzen-Bewertung in Deutschland gefunden. Daher sind dazu keine validen Aussagen möglich.

9. Strukturelle Voraussetzungen eines Screenings

Die Erweiterung des Neugeborenen-Screenings um die Zielindikationen Vitamin B12-Mangel sowie MMA, PA, HCU ist durch das etablierte Screeningvorgehen in Deutschland umsetzbar. Eine flächendeckende und regelhafte Etablierung des Second Tier-Verfahrens ist möglich. Sie trägt zur Steigerung der Testgüte sowie eines qualitativ hochwertigen Neugeborenen-Screening bei.

10. Literaturverzeichnis

Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Recommended Uniform Screening Panel (2018). Verfügbar unter:

<https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/rusp-uniform-screening-panel.pdf> (letzter Zugriff am 03.06.2022).

Alsharhan, H., et al. (2021). "Early Diagnosis of Classic Homocystinuria in Kuwait through Newborn Screening: A 6-Year Experience." Int J Neonatal Screen 7(3).

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening e.V. (2021). "Nationaler Screeningreport Deutschland 2019." Verfügbar unter: https://www.screening-dgns.de/Pdf/Screeningreports/DGNS-Screeningreport-d_2019.pdf (letzter Zugriff am 03.06.2022).

Gramer, G., et al. (2020). "Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications." J Pediatr 216: 165-172.e164.

Gramer, G./G. F. Hoffmann (2020). "Vitamin B(12) Deficiency in Newborns and their Mothers- Novel Approaches to Early Detection, Treatment and Prevention of a Global Health Issue." Curr Med Sci 40(5): 801-809.

Grünert, S. C., et al. (2012). "Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening." J Inherit Metab Dis 35(1): 41-49.

Haijes, H. A., et al. (2020). "Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening?" J Inherit Metab Dis 43(3): 424-437.

Held, P. K., et al. (2022). "Screening for Methylmalonic and Propionic Acidemia: Clinical Outcomes and Follow-Up Recommendations." Int J Neonatal Screen 8(1).

Konstantopoulou, V., et al. (2021). "Österreichisches Neugeborenen-Screening – Früherkennung von Vitamin-B12-Mangel im Fokus." Paediatr. Paedolog. 56, 163–167.

Konstantopoulou V./Zeyda M. (2019). "Österreichisches Früherfassungsprogramm zur Früherkennung von angeborenen Stoffwechselerkrankungen und Hormonstörungen – Das Neugeborenen-Screening im Jahr 2019". Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 37 (2), 10-12.

Loeber, J. G., et al. (2021). "Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010." Int J Neonatal Screen 7(1).

Lüders, A., et al. (2021). "Neonatal Screening for Congenital Metabolic and Endocrine Disorders–Results From Germany for the Years 2006–2018." Dtsch Arztebl Int 118(7): 101-108.

Mütze, U., et al. (2021). "Health Outcomes of Infants with Vitamin B(12) Deficiency Identified by Newborn Screening and Early Treated." J Pediatr 235: 42-48.

Okun, J. G., et al. (2017). "Newborn Screening for Vitamin B(6) Non-responsive Classical Homocystinuria: Systematical Evaluation of a Two-Tier Strategy." JIMD Rep 32: 87-94.

Rozmarič, T., et al. (2020). "Elevated Homocysteine after Elevated Propionylcarnitine or Low Methionine in Newborn Screening Is Highly Predictive for Low Vitamin B12 and Holo-Transcobalamin Levels in Newborns." Diagnostics (Basel) 10(9).

Sörensen, L., et al. (2020). "Expanded Screening of One Million Swedish Babies with R4S and CLIR for Post-Analytical Evaluation of Data." Int J Neonatal Screen 6(2): 42.

Wilson JMG./Jungner G. (1968). "Principles and Practice of Screening for Disease." World Health Organization, Geneva.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in deutscher Sprache nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe einer ersten Einschätzung endet am 9. Februar 2023.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug zur Zielkrankheit *Vitamin B12-Mangel*.

A. Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung	
1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz - des Vitamin B12-Mangels, - (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.	
2. Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?	
3. Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.	

Population	
4. In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?	
5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?	
6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?	
Intervention	
7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?	
8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?	
9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?	
10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.	

11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik • und weitere?	
12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?	
13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?	
Bisheriger Standard/ alternative Interventionen	
14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?	
15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	
16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?	
17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.	
18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und	

welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?	
Outcomes	
19. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?	
20. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
Wirtschaftlichkeit	
21. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?	
QS-Maßnahmen	
22. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?	
23. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?	
24. Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z.B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?	

Sonstige Aspekte	
25. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?	
26. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.	
27. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?	
28. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in deutscher Sprache nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe einer ersten Einschätzung endet am 9. Februar 2023.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug zur Zielkrankheit *Homocystinurie*.

A. Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung	
1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz - der Homocystinurie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.	
2. Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?	
3. Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.	

Population	
4. In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?	
5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?	
6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?	
Intervention	
7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?	
8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?	
9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?	
10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.	

11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik • und weitere?	
12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?	
13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?	
Bisheriger Standard/ alternative Interventionen	
14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?	
15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	
16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?	
17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.	
18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und	

welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?	
Outcomes	
19. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?	
20. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
Wirtschaftlichkeit	
21. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?	
QS-Maßnahmen	
22. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?	
23. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?	
24. Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z.B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?	

Sonstige Aspekte	
25. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?	
26. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.	
27. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?	
28. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in deutscher Sprache nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe einer ersten Einschätzung endet am 9. Februar 2023.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug zur Zielkrankheit *Propionazidämie*.

A. Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung	
1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz - der Propionazidämie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.	
2. Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?	
3. Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.	

Population	
4. In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?	
5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?	
6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?	
Intervention	
7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?	
8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?	
9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?	
10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.	

11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik • und weitere?	
12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?	
13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?	
Bisheriger Standard/ alternative Interventionen	
14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?	
15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	
16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?	
17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.	
18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und	

welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?	
Outcomes	
19. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?	
20. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
Wirtschaftlichkeit	
21. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?	
QS-Maßnahmen	
22. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?	
23. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?	
24. Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z.B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?	

Sonstige Aspekte	
25. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?	
26. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.	
27. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?	
28. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Fragebogen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening.

Gemäß 2. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer ersten Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand. Bitte legen Sie Ihrer Einschätzung den nachfolgenden Fragebogen zu Grunde.

Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte in der Beurteilung der Methode in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Einschätzung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Einschätzung daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in deutscher Sprache nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden. Die Frist zur Abgabe einer ersten Einschätzung endet am 9. Februar 2023.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Einschätzenden

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragebogen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug zur Zielkrankheit *Methylmalonazidurie*.

A. Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung	
1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz - der Methylmalonazidurie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.	
2. Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?	
3. Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.	

Population	
4. In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?	
5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?	
6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?	
Intervention	
7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?	
8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?	
9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?	
10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.	

11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik • und weitere?	
12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?	
13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?	
Bisheriger Standard/ alternative Interventionen	
14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?	
15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	
16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?	
17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.	
18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und	

welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?	
Outcomes	
19. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?	
20. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	
Wirtschaftlichkeit	
21. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?	
QS-Maßnahmen	
22. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?	
23. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?	
24. Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z.B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?	

Sonstige Aspekte	
25. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?	
26. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.	
27. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?	
28. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung

des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

1. über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 26
in Verbindung mit § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen
(Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie)
im erweiterten Neugeborenen-Screening
sowie
2. zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller
zu Beratungen des G-BA zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings:
Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen
(Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie)
im erweiterten Neugeborenen-Screening
– Aufforderung zur Meldung –

Vom 24. November 2022

1. Aufnahme des Bewertungsverfahrens

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend des Beschlusses des G-BA vom 20. Oktober 2022 wird das folgende Thema beraten:

„Bewertung eines Neugeborenen-Screenings
gemäß § 26 in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:
Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen
(Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie)
im erweiterten Neugeborenen-Screening“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Verbänden von Leistungserbringern und Medizinprodukteherstellern und den jeweils betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung von Fragebögen eine Ersteinschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind in deutscher Sprache anhand der Fragebögen innerhalb einer Frist von vier Wochen nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger (bis zum 9. Februar 2023) möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

kinder-rili@g-ba.de

Die Fragebögen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter:

<https://www.g-ba.de/beschluesse/5714/>

Stellungnahmeberechtigte gem. § 91 Absatz 5 SGB V (Bundesärztekammer) und § 92 Absatz 7d SGB V (einschlägige wissenschaftliche Fachgesellschaften; Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller; betroffene Medizinproduktehersteller), die eine Ersteinschätzung abgegeben haben, erhalten zudem die Gelegenheit zur Abgabe einer mündlichen Einschätzung im Rahmen einer Anhörung zum Einschätzungsverfahren. Die Terminierung der Anhörung und die Einladung übermitteln wir Ihnen in einem gesonderten Schreiben.

2. Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller – Aufforderung zur Meldung

Der G-BA hat vor Entscheidungen über die Richtlinien nach § 135 Absatz 1, §§ 137c und 137e SGB V zu Methoden, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts beruht, den jeweils betroffenen Medizinprodukteherstellern (im Folgenden: Hersteller) Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die technische Anwendung einer Methode beruht maßgeblich auf einem Medizinprodukt, wenn ohne dessen Einbeziehung (technische Anwendung) die Methode bei der jeweiligen Indikation ihr, sie von anderen Vorgehensweisen unterscheidendes, theoretisch-wissenschaftliches Konzept verlieren würde.



Hiermit sind solche Hersteller aufgefordert sich beim G-BA zu melden, die der Auffassung sind, dass Sie von Entscheidungen des G-BA zur

„Bewertung eines Neugeborenen-Screenings
gemäß § 26 in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:
Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen
(Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie)
im erweiterten Neugeborenen-Screening“

im oben genannten Sinne betroffen sind. Der G-BA prüft dann auf der Grundlage der von Ihnen eingereichten Unterlagen, ob die gesetzlichen Voraussetzungen der Stellungnahmeberechtigung vorliegen.

Hierzu sind aussagekräftige Unterlagen einzureichen. Diese umfassen Ausführungen in deutscher Sprache

- zur Bezeichnung und Beschreibung des Medizinprodukts,
- zur Beschreibung der Einbindung des Medizinprodukts in die Methode und
- zur Zweckbestimmung, für die das Medizinprodukt in Verkehr gebracht wurde.

Es sind außerdem

- die medizinprodukterechtliche Konformitätserklärung bzw. das Konformitätszertifikat des Medizinprodukts für das Inverkehrbringen in der Bundesrepublik Deutschland sowie
- die technische Gebrauchsanweisung

beizufügen.

Die Unterlagen sind bis zum 9. Februar 2023 der Geschäftsstelle des G-BA – nach Möglichkeit in elektronischer Form (z. B. als Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail – zu übermitteln. Bitte teilen Sie uns Ihre Korrespondenz-Post- und E-Mail-Adresse unter Angabe einer Kontaktperson mit.

Sofern der G-BA in der Folge feststellen wird, dass Sie von geplanten Entscheidungen des G-BA zur obengenannten Methode betroffen sind, erhalten Sie Gelegenheit zur Abgabe einer mündlichen Einschätzung im Rahmen der Anhörung zum Einschätzungsverfahren und zu gegebenem Zeitpunkt zur Abgabe einer Stellungnahme zu Beschlussentwürfen.

Korrespondenzadresse

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung & Veranlasste Leistungen
Postfach 12 06 06
10596 Berlin
E-Mail: kinder-rili@g-ba.de

Nachmeldungen sind zulässig. Insoweit ist zu beachten, dass bis zu der Entscheidung über die Nachmeldung die Wahrnehmung des Stellungnahmerechts nicht möglich ist.

Berlin, den 24. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

Die Vorsitzende
Lelgemann

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening – *in Bezug zur Zielkrankheit Vitamin B12-Mangel*

Stand: 22. Februar 2023

Inhalt

I.	Eingegangene Einschätzungen	4
II.	Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Vitamin B12-Mangel	5
A	Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung	6
1.	Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz des Vitamin B12-Mangels (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.....	6
2.	Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch- wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?	7
3.	Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen Sie die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.....	8
B.	Population	9
4.	In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?	9

5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?	9
6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?	9
C. <i>Intervention</i>	10
7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?	10
8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?	10
9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?	10
10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.	11
11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?	12
12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?	15
13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?	15
D. <i>Bisheriger Standard/ alternative Interventionen</i>	15
14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?	15
15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	16
16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?	16
17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.	17
18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?	18
E. <i>Outcomes</i>	19

19.	Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?.....	19
20.	Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	20
F.	<i>Wirtschaftlichkeit</i>	20
21.	Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?.....	20
G.	<i>QS-Maßnahmen</i>	21
22.	Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?	21
23.	Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?.....	22
24.	Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?	23
H.	<i>Sonstige Aspekte</i>	23
25.	Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?	23
26.	Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.....	24
27.	Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?	25
28.	Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	26
IV.	Literaturlisten	27
a.	Literaturliste von DGKJ.....	27
b.	Literaturliste von DGNS.....	29

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

I. Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) <i>(Hinweis: "Die DGPM schließt sich der fundierten und ausführlichen Beantwortung des Fragebogens durch die DGKJ, an der auch Mitglieder der DGPM beteiligt waren, an, die Ihnen in den letzten Tagen zugegangen ist.")</i>	08.02.2023	nein	nein
2	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	08.02.2023	ja	nein
3	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS)	21.02.2023	ja	nein

II. Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Vitamin B12-Mangel

Abkürzungsverzeichnis (DGKJ)

3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure
C0	Freies Carnitin
C2	Acetylcarnitin
C3	Propionylcarnitin
Cbl	Cobalamin
CBS	Cystathionin- β -Synthase
Crea	Kreatinin
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
E-HOD	European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
E-IMD	The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IBEM-IS	The Inborn Errors of Metabolism Information System
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitat / Methylzitronensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NB	Normbereich
NGS	Neugeborenenenscreening
NGS 2025	Neugeborenenenscreening Erweiterung II (Projektnummer 1DH1911376)
PA	Propionsäure
PCC	Propionyl-CoA-Carboxylase
p.o.	Per os
RiliBÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
U-IMD	Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders
ZNS	Zentrales Nervensystem

A Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung

1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz des Vitamin B12-Mangels (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Der neonatale Vitamin-B₁₂-Mangel wurde in Pilotstudien zum Neugeborenen-Screening (NGS) in Deutschland mit einer Inzidenz von 1:30.000 (Röschinger et al. 2015) bis 1:3.600 (Gramer et al. 2020, Gramer et al. 2018, Mütze et al. 2021; NGS-Pilotstudie: NGS 2025, Heidelberg; Universitätsklinikum Heidelberg: Pilotprojekt NGS 2020/NGS 2025 (uni-heidelberg.de); Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann]) gefunden. Er ist klassifiziert als eine verminderte Konzentration an Vitamin B₁₂ und/oder Holo-Transcobalamin im Serum. Da trotz niedrig-normaler Vitamin B₁₂/Holo-Transcobalamin-Serum-konzentrationen ein intrazellulärer, so genannter „funktioneller“ Vitamin-B₁₂-Mangel bestehen kann, wird die Diagnostik um die Bestimmung der funktionellen Marker Homocystein (Hcy) im Plasma/Serum und Methylmalonsäure (MMA) im Urin und Plasma ergänzt (Bjorke-Monsen et al. 2008, Hannibal et al. 2016). Über den Spontanverlauf des neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangels liegen aus ethischen Gründen keine Daten vor. Ursächlich für den neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel ist die unzureichende diaplazentare Übertragung in der Schwangerschaft. Etwa 80 % der Mütter der identifizierten Kinder hatten selbst einen zuvor unbekannten (funktionellen) Vitamin-B₁₂-Mangel (Mütze al. 2021, Reischl-Hajiabadi et al. 2022). Stillen diese Mütter ohne Wissen dieses Befundes und damit ohne Therapie das bereits Vitamin-B₁₂-depletierte Kind, ist für den Spontanverlauf von der Entwicklung eines schweren infantilen Vitamin-B₁₂-Mangels und damit einer Entwicklungsstörung (Graham et al. 1992) auszugehen. Der neonatale (< 29 Lebensstage) und infantile (im ersten Lebensjahr auftretende) Vitamin-B₁₂-Mangel haben eine hohe medizinische und insbesondere pädiatrische Relevanz, da hierbei ein behandelbares und damit vermeidbares Entwicklungsrisiko besteht (Jain et al. 2015). Einmal aufgetretene neurologische Schäden und/oder Entwicklungsverzögerungen sind nicht vollständig reversibel (Graham et al. 1992, Irevall et al. 2017).
DGNS	Der Vitamin-B12-Mangel des Neugeborenen (nicht Defekte des Vitamin-B12-Stoffwechsel des Kindes!) ist ausschließlich Folge eines

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	mütterlichen Vitamin-B12-Mangels in der Schwangerschaft (nutritiv oder krankheitsbedingt, z.B. atrophische Gastritis, autoimmun, Prävalenz weltweit geschätzt 10-50%). Spontanverlauf: Schwangerschaft Fetus: Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung (SGA), erhöhtes Diabetesrisiko beim Kind (Michaelson et al.), Frühgeburtlichkeit. Mutter: Plazentalösung, Gestationsdiabetes, Fehlgeburt, Präeklampsie Postnatal: Schwerwiegende Störung der kognitiven Entwicklung, wenn die Mutter stillt (auch postnatal B12-untersorgt.)

2. Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch- wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Daten zur Latenz des symptomatisch diagnostizierten infantilen Vitamin-B₁₂-Mangels liegen nicht strukturiert vor. Oft fallen erste Symptome (Nichterreichen von Entwicklungsschritten) im Alter von 4–8 Monaten auf, die Diagnose wird meist erst mit einiger Verzögerung gestellt (Graham et al. 1992). Erfolgt eine Behandlung erst nach Manifestation der Symptome, sind diese oft nicht mehr vollständig reversibel (Graham et al. 1992). Eine Nachbeobachtungsstudie (NGS 2025; Universität Heidelberg; Mütze et al. 2021) konnte zeigen, dass das NGS den neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel bei den betroffenen Kindern vor dem Auftreten klinischer Symptome zuverlässig identifiziert und sich alle Kinder unter standardisierter Behandlung bis in das zweite Lebensjahr hinein regelrecht entwickelten (Mütze et al. 2021).
DGNS	Für die intrauterine Schädigung des Feten durch den maternalen Vitamin-B12-Mangel gibt es keine Latenzphase. Auswirkungen auf die fetale Entwicklung sind nur durch präventive Supplementation von Vit B12 während der Schwangerschaft (analog Folsäure, Kombipräparate) möglich. Die zusätzlichen schweren und irreversiblen Folgen eines weiter bestehenden postnatalen Mangels beim Kind können behandelt

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	werden. Bereits bestehende Schädigungen werden dadurch nicht „repariert“.

3. Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen Sie die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Ja, ein Screening auf neonatalen Vitamin-B ₁₂ -Mangel ist zu befürworten, da es bei geringen Kosten, guter Praktikabilität und einfacher, preiswerter Behandlung eine frühe Identifizierung von Kindern ermöglicht, die unentdeckt ein erhebliches Entwicklungsrisiko haben, das durch die frühe Identifizierung einfach und sehr gut behandelbar und damit vermeidbar ist. Die Inzidenz liegt je nach Studie zwischen 1:30.000 (Röschinger et al. 2015) und 1:3.600 (Gramer et al. 2020, Gramer et al. 2018, Mütze et al. 2021).
DGNS	Für eine Wirkung auf die Gesundheit des Kindes muss eine B12-Supplementation in der Schwangerschaft (analog zur bestehenden Folsäure-Supplementation) erfolgen – nur dadurch ist auch der intrauterine Schaden zu vermeiden Aus Sicht der DGNS kann dann ein Neugeborenenenscreening auf eine bestehende auf Vit. B12 Mangelerkrankungen eine sinnvolle Ergänzung im Panel der Screening-Zielerkrankungen sein. Inzidenz und Prävalenz: ESPED 2021: Neonataler B12-Mangel in deutschen Pilotstudien 1:30.000 bis 1:5.300 (Pilotprojekt Heidelberg). B12-Mangel bei jüngeren Personen in D 5-7% (<i>DÄB Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel, Dtsch Arztebl 2008; 105(40): 680–5</i>) NBS Neonatal B12 Pilot HD (Gramer 2018): 1:8500 Ein schwerer Vit. B12-Mangel (Grad 3/4) ist in bis zu 60% der Personen mit veganer und vegetarischer Ernährung bei fehlender Vit. B12-Supplementierung beschrieben. (<i>Herrmann W, Geisel J. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B-12 status. Clin Chim Acta. 2002 Dec;326(1-2):47-59. doi: 10.1016/s0009-8981(02)00307-8. PMID: 12417096.</i>) Bei der aktuell zunehmenden Veränderung von Ernährungsgewohnheiten ist damit auch eine zunehmende Häufigkeit von Vit. B12-Mangel in der für Schwangerschaft relevanten Bevölkerungsgruppe zu erwarten.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

B. Population

4. In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Der infantile Vitamin-B ₁₂ -Mangel wird meist jenseits des 6. Lebensmonats bei bereits bestehenden Symptomen diagnostiziert (Graham et al. 1992, Jain et al. 2015). Eine frühere Diagnose wird durch die unspezifische Symptomatik verschleiert.
DGNS	3.–12 Monate (Erfahrung in Stoffwechselambulanzen)

5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose vergehen durchschnittlich etwa 6 Monate (Jain et al. 2015, Graham et al. 1992).
DGNS	Latenz zwischen Symptomen und Diagnose nicht bekannt (ESPED 2022) Entwicklungsstörung bereit in den ersten Lebensmonaten evident.

6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Bei Frühgeborenen ist der positive prädiktive Wert etwas niedriger (0,45 vs. 0,55 bei Reifgeborenen), d. h. die Anzahl der Falsch-Positiven etwas höher (Gramer et al. 2020).
DGNS	Im Neugeborenen-Screening auftretende Unterschiede in Konzentrationen von Primärparametern (Wertelage C3-Carnitin, Methionin höher) werden durch 2nd tier ausgeglichen

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

C. Intervention

7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die frühe Identifizierung von Kindern mit einem deutlichen Entwicklungsrisiko und damit die präventive Zuführung zu einer kurativen Therapie.
DGNS	Verhinderung der postnatalen Schädigung

8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Kinder mit neonatalem Vitamin-B ₁₂ -Mangel werden in der Neugeborenenperiode diagnostiziert. Damit kann frühzeitig eine Supplementation (kurative Therapie) erfolgen. Unter dieser Therapie entwickeln sich die Kinder normal (Mütze et al. 2021).
DGNS	Verhinderung der postnatalen Schädigung wird erreicht Komplette Vermeidung jeder krankheitsbezogenen Morbidität ist alleine durch Neugeborenen-Screening nicht erreichbar, hierfür ist zusätzlich die Supplementation (Alternative: ein Screening) in der Schwangerschaft erforderlich.

9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja, das Screening auf neonatalen erworbenen Vitamin-B ₁₂ -Mangel identifiziert neben diesem aufgrund des gleichen Biomarkerprofils einschließlich des 2nd Tier (Homocystein und Methylmalonsäure) im NGS auch die sehr viel selteneren genetisch determinierten kombinierten Remethylierungsstörungen (Cobalamin[Cbl]C-, CblD-, CblF-, CblJ-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt). Das sind „genetische“

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Vitamin-B₁₂-Mängel, die in der Regel besonders schwer, aber klinisch und biochemisch im NGS nicht zu unterscheiden sind. Die Abklärungsdiagnostik ermöglicht es jedoch, diese Kinder nach auffälligem NGS eindeutig zu unterscheiden. So wurde im Heidelberger Pilotscreening seit 2016 in 564.000 gescreenten Kindern (Stand Dezember 2022) neben 153 Kindern mit neonatalem Vitamin-B₁₂-Mangel auch ein Kind mit einem kombinierten Remethylierungsdefekt (CblC) identifiziert. Für diese Erkrankungen besteht eine spezifische Therapie, die die Entwicklung der schwerwiegenden Symptome (insbesondere neuro-logische, hämatologische und ophthalmologische) deutlich abmildert und verlangsamt (Huemer et al. 2017, Huemer et al. 2015). Diese Kinder profitieren also ebenfalls von einem Screening auf Vitamin-B₁₂-Mangel, sind eindeutig identifizierbar und sollten ebenfalls Ziel dieses Screening-Algorithmus sein.
DGNS	Nicht anwendbar

10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel sollte als eine weitere Stoffwechsel-erkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Abnahmezeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren sind die Parameter Methionin, Methionin-Phenyl-alanin-Ratio, Propionylcarnitin (C3) und die C3-Acetylcarnitin-Ratio die Primär-parameter, die initial gemessen werden. Bei auffälligen Befunden folgt die Bestimmung von Homocystein und Methylmalonsäure aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	et al. 2020). Die Reproduzierbarkeit (Inter-day-Präzision) liegt für den 1st-Tier-Parameter Methionin bei 11,4 % (Cut-off 5 Perzentile: 11 µM). Für die 2nd-Tier-Parameter beträgt die Reproduzierbarkeit (Inter-day-Präzision) bei Methylmalonsäure 9,3 CV% (Cut-off: 2,35 µM), bei Homocystein zwischen 13 und 19 CV% (Cut-off: 12 µM), und die Intra-day-Präzision für Homocystein liegt zwischen 9,3 und 13 CV%.
DGNS	Siehe z.B. Publikationen <i>Gramer et al. 2017 bis 2021</i> Absolutwerte als cut-offs anzugeben ist nicht sinnvoll (Methodisch bedingt, jedes Labor muss eigene cutoffs verifizieren). Vorschlag: Nutzung Perzentile/Quantilen Konzept. Die Quantifizierung von Propionylcarnitin (C3 und Ratios C3/C2) mit der bereits angewendeten Methode der FIA-ESI-Tandem MS und von Methionin und der Ratio Met/Phe (niedrig) ist in Pilotprojekten die angewendete Methode. Second-Tier-Strategie zur Vermeidung hoher Raten falsch positiver Befunde: Bestimmung von Homocystein/Methylmalonsäure aus der Screeningkarte. Der Algorithmus nach Gramer wurde in einer deutschen Population validiert. Zweig „C3“ und Zweig „Methionin“ können getrennt betrachtet oder kombiniert angewendet werden.

11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Folgende mögliche (negativen) Folgen sind zu diskutieren: Falsch-positive/Falsch-negative Befunde: <i>Falsch-Positive:</i> Die Auswertung des Heidelberger Pilotscreenings NGS 2025 ergab für den genutzten Screening-Algorithmus in 55 % der Verdachtsfälle einen falsch-positiven Befund mit leichter Häufung bei Frühgeborenen. Damit besteht für die Screening-Methode ein positiver prädiktiver Wert von 0,45. Betrachtet man nur die reif geborenen Kinder beträgt dieser Wert 0,55 (Gramer et al. 2020). Diese Werte sind mit

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	anderen etablierten NGS-Zielerkrankungen vergleichbar und hinsichtlich des großen Nutzens des möglichen Screenings vertretbar. <i>Falsch-Negative:</i> Zu möglichen falsch-negativen Befunden liegen keine strukturierten validen Daten vor. In der Heidelberger Pilot-NGS- und Nachbeobachtungsstudie NGS 2025 sind einzelne Fälle beschrieben (ein Zwilling eines im NGS identifizierten Kindes; Mütze et al. 2021, Gramer et al. 2020). Das Screening auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel kann konzeptionell nicht alle sich nach der Neonatalperiode entwickelnden Vitamin-B₁₂-Mangel identifizieren. So liegen dem Screening-zentrum Heidelberg Meldungen von Kindern vor (N = 5; Mütze et al. 2021), die symptomatisch diagnostiziert wurden, aber neonatal ein unauffälliges Screening hatten. Diese Daten werden durch eine norwegische Studie (Ljungblad et al. 2022) gestützt, in den gelagerten NGS-Proben von 70 später symptomatisch diagnostizierten Kindern mit infantilem Vitamin-B₁₂-Mangel hinsichtlich eines bereits neonatal bestehenden Vitamin-B₁₂-Mangels untersucht wurden. Die Sensitivität für die spätere Erkrankung aus der NGS-Probe betrug hier nur 10 %. Die Autoren schlossen daraus, dass das NGS nicht eindeutig in der Lage sei, sich später entwickelnde Fälle sicher zu identifizieren, aber eine wichtige Rolle in der Identifikation von Muttermilch-gefütterten Kindern mit Vitamin-B₁₂-Mangel spiele. Nicht-intendierte Befunde: Es sind keine nicht-intendierten Befunde zu erwarten. Belastungen der Eltern/Kinder durch Verdachts-befunde: Die Belastungen der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund sind gering. Die Konfirmationsdiagnostik, die beim Kinderarzt heimatnah abgenommen werden kann, differenziert sicher zwischen betroffenen und nicht betroffenen Kindern. Falsch-Positive benötigen keine weiteren Kontrollen. Die bestätigten Fälle profitieren von der eingeleiteten Therapie. Andere diagnostizierte Erkrankungen: Der Algorithmus für das Vitamin-B₁₂-Screening identifiziert aufgrund des identischen Biomarker-profils einschließlich des 2nd Tier (Hcy und MMA) im NGS auch die sehr viel selteneren genetisch determinierten kombinierten Remethylierungsstörungen (Cobalamin [Cbl]C-, CblD-, CblF-, CblJ-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt). Das sind genetische Vitamin-B₁₂-Mängel, die in der Regel besonders schwer, aber klinisch und biochemisch im NGS nicht zu unterscheiden sind. Die nachfolgende Abklärungsdiagnostik unterscheidet aber sicher zwischen den verschiedenen Varianten.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	So wurde im Heidelberger Pilotscreening seit 2016 in 564.000 gescreenten Kindern (Stand Dezember 2022) neben 153 Kindern mit neonatalem Vitamin-B₁₂-Mangel auch ein Kind mit einem kombinierten Remethylierungsdefekt (CblC) identifiziert. Für diese Erkrankungen besteht eine Therapie, die die Entwicklung der schwerwiegenden Symptome (insbesondere neurologische, hämatologische, ophthalmologische) deutlich abmildert und verlangsamt (Huemer et al. 2017, Huemer et al. 2015). Diese Kinder profitieren also ebenfalls von einem Screening auf Vitamin-B₁₂-Mangel, werden eindeutig identifizierbar und sollten ebenfalls Ziel dieses Screening-Algorithmus sein. Abklärungsdiagnostik: Die Konfirmationsdiagnostik besteht aus einer ein-zeitigen Abnahme von Blut und Urin. Als Risiken und negative Folgen ist neben der leichten Verletzung durch die Blutentnahme eine Verunsicherung der Familie möglich. Allerdings sind das Risiko und der Aufwand für die Familien als gering einzuschätzen, und in der Abwägung wiegt der Nutzen des Screenings für die richtig positiv gescreenten Kinder deutlich mehr.
DGNS	Falsch negative Befunde: geringe Wahrscheinlichkeit, da „niedrige cut-offs in Primäanalytik Falsch positive Befunde: minimiert durch 2nd-tier Analytik (< 0,025%) „Nicht intendierte“ Befunde: ja. Alle genetisch bedingten Störungen des Vitamin-B12-Stoffwechsels mit niedriger Methioninkonzentration (Cbl-C, D, E, F, J). Alle genetisch bedingten Störungen des Propionatstoffwechsels (Methylmalonyl-CoA-mutasemangel, Cbl-A, -B, -C, -D, -E, -F, -J, PA). Belastung der Eltern: Bei fehlender Supplementation in der Schwangerschaft kann die Auseinandersetzung mit der mütterlichen Ernährung („Beifang“) zu einer Belastung für Familien und ggf. auch das Arzt-Patientenverhältnis werden. Ansonsten vergleichbare Situation mit anderen Screening-Zielerkrankungen Andere diagnostizierte Erkrankungen: siehe oben Abklärungsdiagnostik: Belastung von Familien bei falsch positivem Befund Kosten Gesundheitswesen (unwesentlich)

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Nein, beim Vitamin-B ₁₂ -Mangel handelt es sich um eine erworbene Erkrankung. Die kombinierten Remethylierungsstörungen sind alle rezessiv vererbt, d. h. beide Eltern sind Anlageträger. Anlageträger sind aufgrund der Enzymaktivität der gesunden Anlage biochemisch und klinisch nicht auffällig.
DGNS	Störung Vitamin B12 Mangel nutritiv nicht genetisch, bei biochemischem Nachweis keine Erkennung von Überträgern im Neugeborenen-Screening.

13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Eltern des Kindes haben nach der Kinderrichtlinie das Recht, das Neugeborenen-Screening abzulehnen. Es gibt sowohl beim alimentären Vitamin-B ₁₂ -Mangel als auch bei den genetischen Varianten keinerlei medizinische Notwendigkeit, die Eltern genetisch zu untersuchen.
DGNS	entfällt

D. Bisheriger Standard/ alternative Interventionen

14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Diagnose des Vitamin-B ₁₂ -Mangels erfolgt bisher bei klinischem Verdacht aufgrund von typischen Symptomen, wie u. a. fortschreitende Entwicklungsstörung, muskuläre Hypotonie und Krampfanfälle, durch eine Laboruntersuchung. Diese entspricht der Konfirmationsdiagnostik nach auffälligem NGS: Vitamin B ₁₂ , Holo-Transcobalamin, Folsäure im Serum, Homocystein im Plasma/Serum, Methylmalonsäure im Urin und Plasma (Hannibal et al. 2016, Bjorke-Monsen et al. 2008, Mütze et al. 2021, Reischl-Hajjabadhi et al. 2022).

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
DGNS	bei symptomatisch auffälligen Personen Vit B12, MMA/Homocystein und Holotranscobalaminbestimmung im Serum

15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die Behandlung eines neonatalen Vitamin-B ₁₂ -Mangels steht als kurative Therapie Vitamin B ₁₂ als orale Applikation zur Verfügung. Hiermit können die Speicher gefüllt und die Supplementation bis zur sicheren Einführung Vitamin-B ₁₂ -reicher Kost gewährleistet werden (Mütze et al. 2021, Gramer und Hoffmann 2020 a).
DGNS	Vitamin-B12-Supplement

16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es treten keine nicht-intendierten Befunde auf. Bei den zusätzlich diagnostizierten Erkrankungen, den kombinierten Remethylierungsstörungen, besteht die spezifische Therapie aus der parenteralen Gabe von Hydroxycobalamin (aktives Vitamin B ₁₂), oralen Gaben von Betain, Folsäure, Carnitin und ggf. Methionin sowie der regelmäßigen interdisziplinären Betreuung in einem spezialisierten metabolischen Zentrum. Da diese genetisch bedingten Erkrankungen nicht ausheilen, muss diese Therapie lebenslang fortgeführt und monitoriert werden.
DGNS	Medizinische Ernährungstherapie/ Ernährungsberatung Vitamin-Supplementation Carnitingaben Betain

17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Diagnostik des Vitamin-B₁₂-Status ist aufgrund der Möglichkeit eines intrazellulären funktionellen Mangels bei noch normalen Vitamin-B₁₂-Serumkonzentrationen komplex. Daher sollten nach einem auffälligen NGS mit Verdacht auf einen Vitamin-B₁₂-Mangel bei Mutter und Kind die folgenden Parameter bestimmt werden (Hannibal et al. 2016, Mütze et al. 2021, Gramer und Hoffmann 2020 b). Die Normbereiche (NB) variieren je nach Alter und Labor etwas. In Klammern sind die Normbereiche des Heidelberger Stoffwechsel- und Zentrallabors angegeben: – Vitamin B₁₂ [Serum; NB 160–670 pmol/l], – Folsäure [Serum; NB 4,5–21 nmol/l], – Holo-Transcobalamin [Serum; NB > 60 pmol/l; Graubereich 40–60 pmol/l], – Homocystein [Plasma/Serum; NB 2–14 µmol/l], – MMA [Plasma; NB < 0,26 µmol/l], – MMA [Urin; NB < 10 mmol/mol Crea). Ein Vitamin-B₁₂-Mangel besteht: – Bei einer Vitamin-B₁₂-Konzentration unter dem Normbereich. – Bei einer Holo-Transcobalamin-Konzentration unter dem Graubereich (< 40 pmol/l). Ein funktioneller Vitamin-B₁₂-Mangel besteht: – Bei einer Vitamin-B₁₂-Konzentration im unteren Normbereich und/oder einer Holo-Transcobalamin-Konzentration im Graubereich (40–60 pmol/l) und – ≥ 1 erhöhten funktionellen Marker: – Homocystein im Plasma/Serum, – MMA im Urin (alternativ Plasma). Die Befunde sollten durch einen in der Befundung metabolischer Spezialuntersuchung erfahrenen Arzt (metabolisches Zentrum) evaluiert werden. Differentialdiagnostisch bestehen Hinweise auf einen kombinierten Remethylierungsdefekt, wenn: – Homocystein und MMA massiv erhöht sind und/oder

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B₁₂-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	– Vitamin B₁₂ und/oder Holo-Transcobalamin nicht niedrig/vermindert sind, – die Mutter keinen (funktionellen) Vitamin-B₁₂-Mangel oder zumindest niedrig-normale Vitamin-B₁₂-Konzentrationen aufzeigt, – die funktionellen Parameter (Homocystein und MMA) unter oraler Vitamin-B₁₂-Supplementation nicht vollständig rückläufig sind. In diesem Falle sollte das Kind umgehend in einem auf angeborene Stoffwechselerkrankungen spezialisierten pädiatrischen Zentrum weiter abgeklärt und therapiert werden.
DGNS	Holotranscobalamin im Serum Methylmalonsäure im Serum Homocystein im Serum Die aufgeführten diagnostischen Verfahren werden durch medizinische Laboratorien angeboten (HPLC oder HPLC-MS/MS)

18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die aufgeführten Untersuchungen sind aktueller Standard/Goldstandard in der Abklärung bei Verdacht auf Vitamin-B ₁₂ -Mangel (Hannibal et al. 2016, Bjorke-Monsen et al. 2008).
DGNS	Siehe 17: Alle Verfahren sind standardisiert, IVD-CE Teste vorhanden

E. Outcomes

19. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die im NGS mit neonatalem Vitamin-B₁₂-Mangel identifizierten Kinder haben bei ausschließlicher Muttermilchfütterung, entsprechend der aktuellen Empfehlungen für die Säuglingsernährung, ein hohes Risiko für die Entwicklung eines symptomatischen infantilen Vitamin-B₁₂-Mangels innerhalb des ersten Lebensjahres. Werden sie im NGS identifiziert und früh oral behandelt, zeigten alle behandelten Kinder eine regelrechte Entwicklung bis in das zweite Lebensjahr hinein (Mütze et al. 2021). Damit ist der Nutzen des Screenings die vollständige Abwendung der möglichen schweren Morbidität, insbesondere der Entwicklungsstörung, eines infantilen Vitamin-B₁₂-Mangels. Für Kinder mit den genetischen Vitamin-B₁₂-Mangel-Erkrankungen (kombinierte Remethylierungsdefekte gibt es keine kurative Therapie. Die Therapie (parenterale Gabe von Hydroxycobalamin [aktives Vitamin B₁₂], orale Gabe von Betain, Folinsäure, Carnitin und ggf. Methionin) und die regelmäßige interdisziplinäre Betreuung in einem spezialisierten metabolischen Zentrum kann den schweren neurologischen Verlauf der Erkrankung und mögliche vaskuläre Ereignisse abmildern, jedoch nicht ganz vermeiden (Huemer et al. 2015, Huemer et al. 2017).
DGNS	Normale geistige Entwicklung vs. irreversibler Einschränkung Unter den genetisch bedingten Krankheiten profitieren nicht alle im gleichen Maße von der Therapie (völlige Symptombefreiheit bis wenig Benefit)

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

20. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Da für Kinder mit symptomatischem Vitamin-B₁₂-Mangel Entwicklungsrückschritte, schwere neuro-logische Symptome wie muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Myelinisierungs- und Gedeihstörungen berichtet sind (Graham et al. 1992, Irevall et al. 2017, Jain et al. 2015, Yilmaz et al. 2016), sind folgende Endpunkte sinnvoll: – Anamnese: Erreichen der Meilensteine der Entwicklung, Auftreten neurologischer Ereignisse (z. B. Krampfanfälle). – Körperliche Untersuchung und Erhebung der anthropometrischen Daten. – Neurologische Untersuchung: Auffälligkeiten? Insbesondere Hinweise auf muskuläre Hypotonie. – Entwicklungspsychologische Testungen (z. B. Denver-Entwicklungsskalen).
DGNS	Intellektuelle Entwicklung: IQ/EQ-Tests Anzahl metabolischer Krisen/Krankenhausaufenthalte Standard-QoL-Fragebögen

F. Wirtschaftlichkeit

21. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund des analytischen Setups ist die Einzelbetrachtung des Vitamin-B₁₂-Mangels isoliert ohne die im Two-Tier-Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) dann ebenfalls identifizierten Zielerkrankungen Homocystinurien, Propionazidämie und Methylmalon-azidurien nicht sinnvoll. Diese Einschätzung wird auch von anderen Screening-Pilotprojekten geteilt (Pajares et al. 2021, Held et al. 2022). Die Kosten der Nutzung dieses kombinierten Algorithmus auf Vitamin-B₁₂-Mangel, Homocystinurien, Propionazidämie und Methylmalon-

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	azidurien (Gramer et al. 2017; Gramer et al. 2020) belaufen sich auf 11,00 € pro Probe.
DGNS	Tandem-MS Propionylcarnitin (0,1-0,3%/Methionin (10%): Wiederholungsmessungen (5-10%) durch interne Wiederholung 2nd-tier: MMA/3-OH-Propionat/Homocystein aus Testkarte Für die Analyse des Homocystein ist ein zusätzliches Tandem-Massenspektrometer erforderlich, das ausschließlich für diese Analyse genutzt werden kann Für die Analyse MMA/3-OH-Propionat/Homocystein ist ein zusätzliches Tandem-Massenspektrometer erforderlich, das ausschließlich für diese Analyse genutzt werden kann Unter den o.g. Voraussetzungen würden die Kosten für die Kontrollmessungen im Erstscreening und Bereithaltung und Umsetzung der erforderlichen 2nd-Tier-Diagnostik, umgelegt auf alle Screeningproben, zusätzliche Kosten in Höhe von 6-8 EUR/ Screening verursachen. Da aktuell (noch) kein CE-zertifizierter Kit für die erforderliche 2nd-Tier-Diagnostik angeboten wird, müssen vor einer möglichen Umsetzung Zeit (mind. 24 Mon.) und Aufwand für die IVDR-Zulassung von selbstentwickelten Testverfahren als lab-developed-test (LDT) nach der IVD-Richtlinie berücksichtigt werden.

G. QS-Maßnahmen

22. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja, bezogen auf die Inzidenz der Krankheit sind genügend Stoffwechselzentren (Labore und Behandlungszentren) in Deutschland vorhanden, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen und die Patienten mit neonatalem Vitamin-B₁₂-Mangel bis zur sicheren alimentären Versorgung kompetent zu betreuen. Für Patienten mit kombinierten Remethylierungs-defekten bestehen bezogen auf die Prävalenz der Krankheiten genügend

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Stoffwechselzentren in Deutschland, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen und um die Patienten langfristig kompetent zu betreuen.
DGNS	Nach entsprechender apparativer Ausstattung sind genügend Screeningzentren vorhanden. Für die erforderliche Abklärungsdiagnostik und die Therapie sind genügend Stoffwechselzentren verfügbar. Ohne fehlende Supplementation bei Schwangeren ist in der häufigsten Gruppe der alimentären Vit. B12-Mangelerkrankungen ein erhöhter Bedarf an Ernährungsberatung für Kinder und Mütter zu erwarten und zu berücksichtigen.

23. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für den hier eingesetzten 1st-Tier und den 2nd-Tier kommen solche Vorgaben in Betracht, die allgemein für säulenbasierte LC-MS/MS-basierte Methoden gelten, d. h. ISO 15189, RiLiBÄK, Eurachem; Validierung eines Inhouse-Verfahrens; Akkreditierung nach DIN/EN/ISO 15189, MTA, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Stoffwechsel-spezialist.
DGNS	Diagnostik muss entsprechend den Vorgaben der RiLiBÄK erfolgen. Die Herstellung und Bereitstellung der Diagnostik muss entsprechend IVDR als CR-IVD (kommerzieller Hersteller) oder IH-IVD (Eigenherstellung des Labors) umgesetzt werden. Optimierung von cut-off- und Entscheidungsgrenzen im Sinne eines kontinuierlichen Optimierungsprozesses und über alle Labore. Nachverfolgung (Langzeit-Outcome) identifizierter Patienten über Register zur Erfassung der Ergebnisqualität und –relevanz, Evaluation und Optimierung kontinuierlich oder in entsprechenden Zeiträumen

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

24. Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Die veröffentlichten Kohortenstudien belegen ausnahmslos, dass eine Frühdiagnose und frühe Behandlung jegliche Symptomatik beim klassischen alimentär bedingten Vitamin-B₁₂-Mangel verhindern und bei den genetisch bedingten Varianten dramatisch verbessern. Abnahme-zeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren sind die Parameter Methionin, Methionin-Phenylalanin-Ratio und Propionylcarnitin (C3) die Primärparameter. Bei auffälligen Befunden folgt die Bestimmung von Homocystein und Methylmalonsäure aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020).
DGNS	Siehe oben: Supplementation bei Schwangeren Neugeborenencreening: Wie aktuell 36-72 Lebensstunde (Cave: Altersabhängigkeit von C3, ggf. altersadaptierte cut-offs oder Perzentilen nutzen) Folgediagnostik und Therapieeinleitung: 3 Arbeitstage

H. Sonstige Aspekte

25. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2nd-Tier-Methoden bestimmt werden sollen, ist für diese LC-MS/MS-Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensitiver als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden. Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin-B₁₂-Mangel, die Remethylierungsstörungen, die

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Methylmalonazidurien und die Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2nd-Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom ist ein solches System geeignet.
DGNS	Adäquate räumliche, apparative und personelle Ausstattung der Labore Vergleichbarkeit von Methoden / cut-offs Wenn kein IVDR-zertifizierter Kit vorhanden, muss Aufwand und Zeit der IH-IVDR-Herstellung und Bereitstellung s berücksichtigt werden.

26. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel ist möglich und praktikabel (Röschinger et al. 2015, Gramer et al. 2020). Für die Bestätigungsdiagnostik liegen standardisierte Methoden vor (Hannibal et al. 2016, Bjorke-Monsen et al. 2008). Die Therapie des erworbenen neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangels kann oral erfolgen (Gramer und Hoffmann 2020 b, Ströhle et al. 2019, Mütze et al. 2021) und ermöglicht eine gute Entwicklung der Kinder bis in das zweite Lebensjahr hinein (Mütze et al. 2021). Die genetisch bedingten Vitamin-B₁₂-Mangel-Erkrankungen können anhand der internationalen Leitlinie behandelt werden (parenterale Gabe von Hydroxycobalamin [aktives Vitamin B₁₂], orale Gabe von Betain, Folsäure, Carnitin und ggf. Methionin; Huemer et al. 2017).
DGNS	Siehe oben

27. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja. Es gibt derzeit fünf laufende Studien in Deutschland: 1–3: An den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg laufen NGS-Pilotprojekte, die auch das Screening auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel erfassen. Eine gemeinsame Publikation der Ergebnisse dieser Pilotpanel wird in 2023 erwartet. 4: Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen (NGS 2025), die auch den neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel einschließt. Aus dieser Studie sind bereits die ersten Daten zum Outcome der im NGS identifizierten Kinder mit Vitamin-B₁₂-Mangel hervorgegangen (Mütze et al. 2021). Eine weitere Auswertung der Entwicklung der Kinder nach Identifizierung im Pilotpanel befindet sich gerade in der statistischen Auswertung und wird zeitnah publiziert (Reischl-Hajiabadi/Mütze und Kölker 2023, in Vorbereitung). 5: Des Weiteren existiert in Kooperation mit der Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED, Universität Mainz) eine Studie der Universität Heidelberg (Studienleitung: PD Dr. Mütze) zur Inzidenz des infantilen Vitamin-B₁₂-Mangels in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Pilotscreenings auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel (Erhebung 2021–2022; Zwischenbericht Mütze et al. 2021 ESPED). Die Studie befindet sich gerade im Abschluss der Datenerhebung durch die ESPED, die statistische Auswertung ist vorbereitet und die Publikation zeitnah geplant (Mütze, Syrbe, Kölker 2023, in Vorbereitung).
DGNS	Siehe oben Heidelberg, München, Hannover?

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

28. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Durch die zeitlich befristete orale Therapie mit Vitamin B₁₂ im Gegensatz zu den schweren bleibenden neurologischen Schäden ist das Kosten-Nutzen-Verhältnis bei der alimentär bedingten Erkrankung nicht mehr berechenbar günstig. Gemeinsam mit den weiteren Zielerkrankungen neonataler Vitamin-B₁₂-Mangel werden die Propionazidämie, Methylmalonazidurien und Homocystinurien erfasst. Ein Ausblenden der Diagnosen in der Screeninguntersuchung ist nicht möglich. Auch die Kosten verändern sich nicht. Alle erfassten Erkrankungen bzw. Diagnosen sind lebensentscheidend und nach einer frühen Diagnostik im NGS durch spezifische Therapien positiv beeinflussbar bzw. sogar vermeidbar. Die Gesamthäufigkeit der so gefundenen Erkrankung beträgt nach den Ergebnissen des Heidelberger Screeningprojektes NGS 2025 1:3.377 Neugeborene.
DGNS	Ja. Die DGNS sieht eine Verbesserung der Vit-B12-Versorgung der Mutter als wichtigstes Mittel zur Vermeidung des Vitamin-B12-Mangels beim Kind, Bei der Beurteilung der aktuell in der Diskussion befindlichen Zielerkrankungen, muss zusätzlich zu der Einzelbetrachtung berücksichtigt werden, dass deren Screeningdiagnostik denselben Parametern und Algorithmen abhängt. Prinzipiell müssen die in der Einleitung genannten Erkrankungen (Homozystinurie (Cobalamindefekte)), Propionazidämie und Methylmalonazidurie) in der Screeningdiagnostik gemeinsam betrachtet werden (C3 und low Met/Phe). Eine Entscheidung über die Umsetzung eines „einzelnen“ Screenings kann nur bei der Homozystinurie (CBS-Mangel, siehe Dokument) von den anderen Erkrankungen getrennt werden, da die jeweils andere Erkrankung sonst immer „mit“-entdeckt werden. Bei der Einführung von Second tier Verfahren sollte die limitierte Verfügbarkeit von Probenmaterial der Trockenblutkarten aus dem Erstscreening berücksichtigt werden. Wenn Kontrolleinsendungen wegen zu wenig Material gehäuft angefordert werden müssen, ist das second tier Konzept nicht zielführend.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

IV. Literaturlisten

a. Literaturliste von DGKJ

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Bjorke-Monsen AL; Torsvik I; Saetran H; Markestad T; Ueland PM
	TI:	Common metabolic profile in infants indicating impaired cobalamin status responds to cobalamin supplementation
	SO:	Pediatrics / 122/1 (83-91) / 2008
2	AU:	Graham SM; Arvela OM; Wise GA
	TI:	Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants
	SO:	J Pediatr / 121/ 5 Pt 1 (710-714) / 1992
3	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
4	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
5	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Okun JG; Hoffmann GF
	TI:	High incidence of maternal vitamin B12 deficiency detected by newborn screening: first results from a study for the evaluation of 26 additional target disorders for the German newborn screening panel
	SO:	World J Pediatr / 14/5 (470-481) / 2018
6	AU:	Gramer G; Hoffmann GF
	TI:	Vitamin-B12-Mangel im Neugeborenen- und Säuglingsalter – Ursachen, Früherkennung, Diagnostik und Vorstellung eines primär oralen Behandlungsschemas
	SO:	Monatsschrift Kinderheilkunde / 2020 b
7	AU:	Gramer G; Hoffmann GF
	TI:	Vitamin B(12) Deficiency in Newborns and their Mothers-Novel Approaches to Early Detection, Treatment and Prevention of a Global Health Issue
	SO:	Curr Med Sci / 40/5 (801-809) / 2020 a
8	AU:	Hannibal L; Lysne V; Bjørke-Monsen AL; Behringer S; Grünert SC; Spiekerkoetter U; Jacobsen DW; Blom HJ
	TI:	Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency
	SO:	Front Mol Biosci / 3(27) / 2016
9	AU:	Held PK; Singh E; Scott Schwoerer J

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
10	TI:	Screening for Methylmalonic and Propionic Acidemia: Clinical Outcomes and Follow-Up Recommendations
	SO:	Int J Neonatal Screen / 8/1 (13) / 2022
	AU:	Huemer M; Diodato D; Schwahn B; Schiff M; Bandeira A; Benoist JF; Burlina A; Cerone R; Couce ML; Garcia-Cazorla A; la Marca G; Pasquini E; Vilarinho L; Weisfeld-Adams JD; Kožich V; Blom H; Baumgartner MR; Dionisi-Vici C
11	TI:	Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 40/1 (21-48) / 2017
	AU:	Huemer M; Kožich V; Rinaldo P; Baumgartner MR; Merinero B; Pasquini E; Ribes A; Blom HJ
12	TI:	Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1007-1019) / 2015
	AU:	Irevall T; Axelsson I; Naumburg E
13	TI:	B12 deficiency is common in infants and is accompanied by serious neurological symptoms
	SO:	Acta Paediatr / 106/1 (101-104) / 2017
	AU:	Jain R; Singh A; Mittal M; Talukdar B
14	TI:	Vitamin B12 deficiency in children: a treatable cause of neurodevelopmental delay
	SO:	J Child Neurol / 30/5 (641-643) / 2015
	AU:	Ljungblad UW; Lindberg M; Eklund EA; Saeves I; Sargedo C; Bjorke-Monsen AL; Tangeraas T
15	TI:	A Retrospective Evaluation of the Predictive Value of Newborn Screening for Vitamin B12 Deficiency in Symptomatic Infants Below 1 Year of Age
	SO:	Int J Neonatal Screen / 8/4 (66) / 2022
	AU:	Mütze U; Walter M; Keller M; Gramer G; Garbade SF; Gleich F; Haas H; Posset R; Grünert SC; Hennermann JB; Thimm E; Fang-Hoffmann J; Syrbe S; Okun JG; Hoffmann GF; Kölker S
16	TI:	Health Outcomes of Infants with Vitamin B(12) Deficiency Identified by Newborn Screening and Early Treated
	SO:	J Pediatr / 235 (42-48) / 2021
	AU:	Pajares S; Arranz JA; Ormazabal A; Del Toro M; García-Cazorla Á; Navarro-Sastre A; López RM; Meavilla SM; de Los Santos MM; García-Volpe C; de Aledo-Castillo JMG; Argudo A; Marín JL; Carnicer C; Artuch R; Tort F; Gort L; Fernández R; García-Villoria J; Ribes A
17	TI:	Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B12 related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 16/1 (195) / 2021
	AU:	Reischl-Hajiabadi AT; Garbade SF; Feyh P; Weiss KH; Mütze U; Kölker S; Hoffmann GF; Gramer G

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Maternal Vitamin B12 Deficiency Detected by Newborn Screening-Evaluation of Causes and Characteristics
	SO:	Nutrients / 14/18 (3767) / 2022
18	AU:	Röschinger W; Sonnenschein S; Schuhmann E; Nennstiel-Ratzel U; Roscher AA; Olgemöller B
	TI:	Neue Zielerkrankungen im Neugeborenen Screening
	SO:	Monatsschrift Kinderheilkunde / 163/2 (142-149) / 2015
19	AU:	Ströhle A; Richter M; González-Gross M; Neuhäuser-Berthold M; Wagner KH; Leschik-Bonnet E; Egert S; German Nutrition Society (DGE)
	TI:	The Revised D-A-CH-Reference Values for the Intake of Vitamin B12: Prevention of Deficiency and Beyond
	SO:	Mol Nutr Food Res / 63/6 (e1801178) / 2019
20	AU:	Yilmaz S; Serdaroglu G; Tekgul H; Gokben S
	TI:	Different Neurologic Aspects of Nutritional B12 Deficiency in Infancy
	SO:	J Child Neurol/ 31/5 (565-568) / 2016
21	AU:	Mütze U; Syrbe S; Kölker S
	TI:	Vitamin B12-Mangel im ersten Lebensjahr. In: Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz (Hrsg.) ESPED Jahresbericht 2021
	SO:	Mainz 2021. S. 35-36

b. Literaturliste von DGNS

Newborn Screening for Vitamin B12 Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications. Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, et al. J Pediatr, 2020,216:165-172.e4

Röschinger W, Sonnenschein S, Schuhmann E, et al. Neue Zielerkrankungen im Neugeborenen Screening Empfehlungen aus einem Pilotprojekt. (English title: New target diseases in newborn screening. Recommendations derived from a pilot study). Monatsschr Kinderheilkd (German), 2015,163:142-149

Michaelsen KF, Neufeld LM, Prentice AM (eds): Global Landscape of Nutrition Challenges in Infants and Children. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser, vol 93, pp 91–102, (DOI: 10.1159/000503358) Nestlé Nutrition Institute, Switzerland/S. Karger AG., Basel, © 2020 Vitamin B12: An Intergenerational Story Yajnik Chittaranjan

A novel review of homocysteine and pregnancy complications. Chuce Dai, Yiming Fei, Jianming Li, Yang Shi and Xiuhua Yang Biomed Res Int 2021: 6652231 doi: 10.1155/2021/6652231

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening – *in Bezug zur Zielkrankheit Homocystinurie*

Stand: 22. Februar 2023

Inhalt

I.	Eingegangene Einschätzungen	4
II.	Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Homocystinurie	5
A	Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung	6
1.	Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz der Homocystinurie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.....	6
2.	Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch- wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?	8
3.	Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.	9
B.	Population	10
4.	In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?	10
5.	Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?	10

6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?	11
<i>C. Intervention</i>	12
7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?	12
8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?	12
9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?	14
10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.	14
11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?	15
12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?	17
13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?	18
<i>D. Bisheriger Standard/ alternative Interventionen</i>	18
14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?	18
15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	18
16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?	19
17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.	20
18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?	21
<i>E. Outcomes</i>	22

19. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?.....	22
20. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	22
F. Wirtschaftlichkeit	23
21. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?.....	23
G. QS-Maßnahmen	24
22. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?	24
23. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?.....	24
24. Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?	24
H. Sonstige Aspekte	25
25. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?	25
26. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.....	26
27. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?	26
28. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	27
IV. Literaturlisten	29
a. Literaturliste von DGKJ.....	29
b. Literaturliste von DGNS.....	31

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

I. Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) <i>(Hinweis: "Die DGPM schließt sich der fundierten und ausführlichen Beantwortung des Fragebogens durch die DGKJ, an der auch Mitglieder der DGPM beteiligt waren, an, die Ihnen in den letzten Tagen zugegangen ist.")</i>	08.02.2023	nein	nein
2	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	08.02.2023	ja	nein
3	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS)	21.02.2023	ja	nein

II. Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Homocystinurie

Abkürzungsverzeichnis (DGKJ)

3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure
C0	Freies Carnitin
C2	Acetylcarnitin
C3	Propionylcarnitin
Cbl	Cobalamin
CBS	Cystathionin- β -Synthase
Crea	Kreatinin
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
E-HOD	European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
E-IMD	The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IBEM-IS	The Inborn Errors of Metabolism Information System
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitat / Methylzitronensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NB	Normbereich
NGS	Neugeborenenenscreening
NGS 2025	Neugeborenenenscreening Erweiterung II (Projektnummer 1DH1911376)
PA	Propionsäure
PCC	Propionyl-CoA-Carboxylase
p.o.	Per os
RiliBÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
U-IMD	Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders
ZNS	Zentrales Nervensystem

A Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung

1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz der Homocystinurie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Homocystinurien sind eine Gruppe von seltenen genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen (Geburtsprävalenz in Deutschland kumulativ etwa 1:140.000 [Neugeborenen-Screening (NGS)-Pilot-Studie NGS 2025, Heidelberg; Universitätsklinikum Heidelberg: Pilotprojekt NGS 2020/NGS 2025 (uni-heidelberg.de); Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann]), die mit einer Erhöhung der Homocystein (Hcy)-Konzentration im Plasma einhergehen. Diese Gruppe umfasst die klassische Homocystinurie (Cystathionin-β-Synthase [CBS]-Mangel) sowie isolierte Remethylierungsstörungen (Methylentetrahydrofolat-Reduktase [MTHFR]-Mangel, Cobalamin [Cbl]D-Homocystinurie [Hcy]-, CblE- und CblG-Defekt). Die Prävalenz des CBS-Mangels ist regional sehr unterschiedlich und variiert von 1:1.800 (in Katar) über 1:200.000 (in New England, USA; Peterschmitt et al. 1999) bis 1:900.000 (Morris et al. 2017). Für Deutschland liegen bisher keine Daten vor. In der NGS-Pilotstudie NGS 2025 aus Heidelberg ist in bisher 564.000 gescreenten Kindern ein Kind mit CBS-Mangel identifiziert worden (Geburtsprävalenz damit etwa 1:500.000). Für den MTHFR-Mangel, CblD-Hcy-, CblE- und CblG-Defekt liegen keine validen Daten zur Prävalenz vor (Huemer et al. 2015a). In der NGS-Pilotstudie NGS 2025 aus Heidelberg sind in bisher 564.000 gescreenten Kindern drei Kinder mit MTHFR-Mangel identifiziert worden (Geburtsprävalenz damit etwa 1:180.000). Kinder mit CblD-Hcy-, CblE- oder CblG-Krankheit sind in dieser Kohorte bisher nicht identifiziert worden. Es ist anzunehmen, dass ihre Prävalenz < 1:500.000 ist. Der Spontanverlauf der Homocystinurien ist mit Ausnahme der neonatalen Verlaufsformen durch folgende Symptome, die nach einer asymptomatischen Latenzzeit auftreten, gekennzeichnet: CBS-Mangel: Je nach Schweregrad des CBS-Mangels, abhängig von der Pyridoxin (Vitamin B₆)-Responsivität, ist die abgestufte Ausprägung der folgenden Hauptsymptome, mit Beginn ab den ersten Lebensjahren, für leichte Verlaufsformen auch ab dem Jugendalter, beschrieben: <i>Augen:</i> Linsenschlottern, Ektopia lentis, schwere rasch fortschreitende Myopie. <i>Skelettsystem:</i> dys-proportionierter Hochwuchs, lange Extremitäten (Marfanoider Habitus), Osteoporose, Knochen-

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	deformation. <i>Zentrales Nervensystem (ZNS):</i> progrediente Entwicklungsstörung und intellektuelle Beeinträchtigung, Krampfanfälle, psychiatrische und Verhaltensauffälligkeiten, extrapyramidale Symptome. <i>Gefäßsystem:</i> thromboembolische Ereignisse, z. B. Schlaganfall, Sinusvenenthrombose, Herzinfarkt. Dabei sind bei Kindern (schwerere Verlaufsformen) in der Regel die Linsenluxation und die Entwicklungsstörung initial führend, und vaskuläre Ereignisse treten erst später auf. Hingegen fallen Menschen mit ersten Symptomen ab dem Jugendalter (oft mildere Verlaufsformen) meist initial mit thromboembolischen Ereignissen auf (Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021). MTHFR-Mangel: Beginnend ab den ersten Lebensmonaten treten allgemeine klinische (Gedeihstörung und Fütterungsschwierigkeiten), neurologische (insbesondere Entwicklungsstörung, kognitive Beeinträchtigung, muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, akute Enzephalopathie, Mikrozephalie) und ophthalmologische Symptome (Nystagmus, progredient verminderte Sehschärfe, retinale Hämorrhagien) sowie Gefäßerkrankungen (Schlaganfälle, thromboembolische Ereignisse) auf (Huemer und Baumgartner 2019, Huemer et al. 2017, Yverneau et al. 2022). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Beginnend in den ersten Lebensmonaten (Median 3 Monate) treten allgemeine klinische (Gedeihstörung und Fütterungsschwierigkeiten), neurologische (ins-besondere Entwicklungsverzögerung oder -störung, kognitive Beeinträchtigung, muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Mikrozephalie), ophthalmologische (Nystagmus, verminderte Sehschärfe) und nephrologische Symptome (gelegentlich atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom) sowie hämatologische und vaskuläre Erkrankungen (makrozytäre Anämie, thromboembolische Ereignisse) auf (Huemer und Baumgartner 2019, Huemer et al. 2017; Huemer et al. 2015b). Die Homocystinurien sind seltene, zum Teil sehr seltene Erkrankungen. Trotzdem haben sie eine hohe medizinische Relevanz und sind gut spezifisch behandelbar. Sie gehen mit gravierenden Entwicklungsstörungen, ophthalmologischen Erkrankungen und vaskulären Ereignissen einher, die durch eine frühe Therapie deutlich abgemindert bzw. vermieden werden können. Insbesondere profitieren mildere Verlaufsformen, die erst mit steigendem Alter vaskuläre Symptome (z. B. Schlaganfälle) entwickeln und auf eine Vitamintherapie ansprechen. Oft heilen die Krankheitsmanifestationen nicht vollständig aus und haben bleibende Schäden zur Folge. Diese könnten durch die

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	frühe Diagnose und Therapie vermieden werden (Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021, Huemer et al. 2015a, Huemer und Baumgartner 2019, Huemer et al. 2017).
DGNS	Die „Klassische Homocystinurie“ beruht auf einem Defekt des Enzyms Cystathionin-β-Synthase. Hier unterscheidet man die Nicht-Vitamin B6 responsiven Formen (Inzidenz ca 1 : 350:000, Ayme and Hivert) und die Vitamin-B6-responsiven Formen (möglicherweise die Hälfte aller CBD-Def.) Spontanverlauf: Thromboembolische Ereignisse, Fehlsichtigkeit, Linsendislokation, Retardierung der geistigen Entwicklung, Osteoporose Variabel bis asymptomatisch bei B6-reponsiven Formen

2. Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch- wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Homocystinurien zeigen in der Regel innerhalb der ersten Lebensmonate und -jahre erste klinische Symptome. Folgende Alter bei ersten Symptomen sind beschrieben: CBS-Mangel: Median 4,2–4,4 Jahre (Vitamin-B₆-non-responsive Formen) bzw. 7,4–8,4 Jahre (partiell Vitamin-B₆-responsive Formen) und 13,2 Jahre (voll Vitamin-B₆-responsive Formen) (Mütze et al. 2022, Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021). MTHFR-Mangel: Median 1,0–2,4 Lebensmonate (Yverneau et al. 2022, Mütze et al. 2022, Huemer et al. 2017). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Median 3 Lebensmonate (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2015b, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019). Bei allen Erkrankungen besteht durch das NGS die Möglichkeit einer frühen Diagnose bereits in einer asymptomatischen oder frühsymptomatischen Phase. Für alle Homocystinurien sind bei frühzeitiger Therapie deutlich bessere Langzeitentwicklungen – oft alters-entsprechende Entwicklungen – im Vergleich zum natürlichen

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Verlauf beschrieben (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019, Morris et al. 2017, Yverneau et al. 2022).
DGNS	Klassische Homocystinurie: ja

3. Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Ja, ein Screening auf Homocystinurien ist zu befürworten, da diese Erkrankungen bei Einführung eines Screenings auf Vitamin-B ₁₂ -Mangel in einem gemeinsamen Algorithmus mit guter Praktikabilität bei geringen Zusatzkosten gescreent werden können (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020). Damit wird eine frühe Identifizierung von Kindern ermöglicht, die unentdeckt ein großes Entwicklungsrisiko haben, das durch die frühe Identifizierung verhindert oder zumindest abgemildert werden kann. Ophthalmologische und vaskuläre Symptome sind unter leitliniengerechter Therapie meist vermeidbar. Die Geburtsprävalenz der Homocystinurien liegt je nach Erkrankung/ Studie bei 1:1.800 (in Katar) bis 1:900.000 (Morris et al. 2017), in der Heidelberger Kohorte bei 1:500.000 (NGS 2025; Schnabel/Mütze et al. 2023, in Vorbereitung) für den CBS-Mangel, bei 1:180.000 für den MTHFR-Mangel (NGS 2025; Schnabel/ Mütze et al. 2023, in Vorbereitung) und schätzungs-weise bei < 1:500.000–1.000.000 für die CbID-Hcy-, CbIE- und CbIG-Defekte.
DGNS	Klassische Homocystinurie (CBS-Mangel): Ein Screening für diese Krankheit sollte eingeführt werden, da die frühzeitige Behandlung die o.g. Krankheitsfolgen mit hoher Wahrscheinlichkeit verhindern kann. Zu beachten ist, dass unter Umständen die häufigeren, Vitamin-B6-responsiven Fälle, nicht zuverlässig erkannt werden.

B. Population

4. In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Die Homocystinurien werden derzeit ohne NGS erst deutlich nach Auftreten der ersten klinischen Symptome diagnostiziert. Im Median in folgendem Alter: CBS-Mangel: Median 6,0–7,0 Jahre (Vitamin-B₆-non-responsive Formen) bzw. 10,0–14,0 Jahre (partiell Vitamin-B₆-responsive Formen) und 21,5 Jahre (voll Vitamin-B₆-responsive Formen (Mütze et al. 2022, Kožich et al. 2021). MTHFR-Mangel: Median 1,0–8,4 Lebensmonate (Yverneau et al. 2022, Mütze et al. 2022, Huemer et al. 2017). CbID-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Median 3 Lebensmonate (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2015b, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019).
DGNS	Klassische Homocystinurie (CBS-Mangel): Einige Monate bis Jahre

5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Die „<i>diagnostic delay</i>“, die Zeit, die zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung vergeht, ist bei Homocystinurien abhängig von der Einzelkrankheit und der Schwere des Verlaufes. Im Median beträgt sie: CBS-Mangel: 0,5–1,6 Jahre (Vitamin-B₆-non-responsive Formen) bzw. 1,5–2,4 Jahre (partiell Vitamin-B₆-responsive Formen) und 5,1 Jahre (voll Vitamin-B₆-responsive Formen (Mütze et al. 2022, Kožich et al. 2021). MTHFR-Mangel: Median 4 Tage–1 Lebensmonat (Yverneau et al. 2022, Mütze et al. 2022, Huemer et al. 2017). CbID-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Drei Lebensmonate (Huemer et al. 2015b, Huemer und Baumgartner 2019).
DGNS	Klassische Homocystinurie (CBS-Mangel):

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Symptom -Diagnose: Wochen bis Jahre Diagnose-Therapie: Tag(e)

6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es sind keine Besonderheiten für Frühgeborene berichtet.
DGNS	<i>[keine Angabe]</i>

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

C. Intervention

7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Das NGS auf Homocystinurien verfolgt das Ziel, die Erkrankungen vor Auftreten der ersten Symptome zu identifizieren und damit eine frühe symptomatische Therapie zu ermöglichen, die Mortalität und die Morbidität zu senken und die Patienten vor hämatologischen und thromboembolischen Ereignissen zu schützen sowie die neurologischen Symptome und die Entwicklungsstörung zu verhindern oder zumindest deutlich abzumindern.
DGNS	Klassische Homocystinurie (CBS-Mangel): Vermeidung/Verzögerung des Auftretens der o.g. Komplikationen um Jahrzehnte

8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Kinder mit Homocystinurien werden durch das NGS früher, bereits in asymptomatischem Status, identifiziert und einer symptomatischen Therapie zugeführt. Dies hat für die verschiedenen Formen folgende Effekte auf den Verlauf der Erkrankung, das Überleben und die Prognose: CBS-Mangel: Daten aus einer katarischen Studie (Al-Dewik et al. 2019) mit 131 Patienten mit CBS-Mangel (Vitamin-B₆-non-responsiv) zeigten für gescreente Patienten (N = 44) signifikant weniger okuläre Symptome und in der Zusammenschau weniger bzw. wesentlich milder ausgeprägte Entwicklungsstörungen, weniger bzw. mildere Verhaltensauffälligkeiten sowie weniger Skelett-veränderungen als in der symptomatisch diagnostizierten Gruppe (N = 69) – zudem im Kontrast zu diesen einen im Median normalen IQ. Damit haben gescreente Patienten eine deutlich gebesserte Prognose. In der NGS- und auch in der Familienscreening-Gruppe (N = 13) verstarb kein Patient. Eine Reduktion der Mortalität konnten diese Daten aufgrund der kleinen Fallzahlen und niedrigen Mortalität auch in der symptomatisch diagnostizierten Kohorte jedoch nicht belegen. Die katarischen Daten zum CBS-Mangel sind von besonderer Bedeutung, da sie aufgrund der genetischen Homogenität des CBS-Mangels in der

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	katarischen Bevölkerung eine außerordentlich gute Vergleichbarkeit der symptomatischen und durch das NGS identifizierten Kohorte für eine sehr seltene Erkrankung erlauben. Insbesondere die frühe symptomatische Therapie des partiell und voll Vitamin-B₆-responsiven CBS-Mangels zeigen eine deutliche Reduktion der klinischen Symptomatik und erlauben die Vermeidung okulärer und vaskulärer Symptome sowie eine weitgehend uneingeschränkte Entwicklung (Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021). Wiederum haben gescreente Patienten eine deutlich gebesserte Prognose. Valide Daten zur möglichen Reduktion der Mortalität im Vergleich zu symptomatisch Diagnostizierten liegen nicht vor. MTHFR-Mangel: Die präsymptomatische Therapie selbst der schweren neonatalen Verlaufsform des MTHFR-Mangels, nach Identifizierung im Rahmen eines Familienscreenings bei betroffenem älteren Geschwister (N = 9), und damit die frühe Therapie zeigte sich hoch protektiv hinsichtlich der Schwere des klinischen Verlaufs bei dieser Erkrankung (Yverneau et al. 2022). Dieser Effekt ist auch für alle anderen Schweregrade des MTHFR-Mangels zu erwarten (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019). Damit haben gescreente Patienten eine deutlich verbesserte Prognose. Obwohl es in Arbeiten zum natürlichen Verlauf des MTHFR-Mangels Berichte über neonatal und später verstorbene MTHFR-Mangel-Patienten gibt (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer et Baumgartner 2019), liegen aufgrund der kleinen NGS-Kohorten keine validen Daten zur möglichen Reduktion der Mortalität vor. CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Für diese Erkrankungsgruppe liegen keine validen Daten einer NGS-Kohorte vor. Allerdings zeigen die Patienten ein deutliches klinisches Ansprechen auf die symptomatische Therapie hinsichtlich der Mortalität und nichtneurologischen Morbidität (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019). Aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung ist – auch bei fehlenden validen Daten – realistisch anzunehmen, dass eine möglichst früh begonnene Therapie mit einem besseren Outcome assoziiert ist.
DGNS	Siehe 7.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Diese Frage wurde bereits bei Frage 8 mitbeantwortet.
DGNS	Bei den Vitamin-B6-responsiven Formen ist bei frühzeitiger Behandlung eine völlige Normalisierung der Homocysteinkonzentration erreichbar.

10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf Homocystinurien sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Abnahme-zeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren sind die Parameter Methionin und Methionin-Phenylalanin-Ratio (cut-off high 89 Percentile: 0,56) für CBS-Mangel und cut-off low (5 Percentile: 0,26) für die übrigen Homocystinurien) die Primärparameter, die initial gemessen werden. Bei auffälligen Befunden folgt die Bestimmung von Homocystein (Hcy) aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020). Die Reproduzierbarkeit (Inter-day-Präzision) liegt für den 1st-Tier-Parameter Methionin bei 11,4 % (Cut-off low 5 Percentile: 11 µM). Für den 2nd-Tier-Parameter Hcy liegen die Reproduzierbarkeiten wie folgt: Inter-day-Präzision zwischen 13 und 19 CV%, Cut-off: 12 µM und die Intra-day-Präzision zwischen 9,3 und 13 CV%.
DGNS	Klassische Homocystinurie (CBS-Mangel): Screening mit dem etablierten Screening 2-3. Lebenstag. Quantifizierung von Methionin mit FIA-ESI-Tandem MS

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Cut-off Primäranalyse: Methioninkonzentration, z.B. 2,35 Multiple of the mean, MoM und/oder hohe Ratio z.B. Met/Phe 1,95 MoM, Keller 2019, oder P90 Met/Phe, Okun, nicht-B6 responsiv). Second-Tier-Strategie zur Vermeidung hoher Raten falsch positiver Befunde: Bestimmung von Homocystein/Methylmalonsäure aus der Screeningkarte.

11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Folgende mögliche (negative) Folgen sind zu diskutieren: Falsch-positive/-negative Befunde: Das NGS auf CBS-Mangel mit nur einem Primärparameter (Methionin) zeigte nach Anpassung des Cut-offs zur Vermeidung von falsch-negativen eine hohe falsch-positive Rate von 0,03 % (3 in 10.000) bei einer Prävalenz der Erkrankung von etwa 1:200.000 (Peterschmitt et al. 1999). Die Autoren berichten zudem von Werten unter dem Cut-off, falls das Screening am ersten oder zweiten Lebenstag (vor der in Deutschland vorgegebenen Abnahmezeit) abgenommen wurde. Ähnliche hohe falsch-positive Raten liegen für das Screening in Kuwait vor (Alsharhan et al. 2021). In einem kombinierten Algorithmus unter Einbeziehung der Methionin-Phenylalanin-Ratio konnte dort der positive prädiktive Wert von 1,2 % auf 3,4 % gesteigert werden. NGS-Algorithmen auf CBS-Mangel mit Nutzung von 2ntier-Strategien in Katar zeigten hingegen bei 100%iger Sensitivität eine deutlich höhere Spezifität (nahe 100 %) für die katarische Kohorte mit hoher Geburtsprävalenz für den CBS-Mangel (Okun et al. 2017). Für den MTHFR-Mangel und die CbID-Hcy-, CbIE-, CbIG-Defekte liegen hierzu keine validen Daten vor. Das Heidelberger Pilotscreening NGS 2025 findet bei den seit 2016 bislang 564.000 gescreenten Neugeborenen (Stand Dezember 2022) folgende falsch-positiven Raten: – CBS-Mangel: 0,009 % (etwa 1:11.000 gescreente Kinder).

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	– Isolierte Remethylierungsstörungen (MTFHR-Mangel und CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekte): 0,008 % (etwa 1:13.000 gescreente Kinder). Aufgrund der seltenen Prävalenz der Erkrankungen in Mitteleuropa ist damit der positive prädiktive Wert „nur“ bei 7 % (CBS-Mangel) bzw. 2 % (Isolierte Remethylierungsstörungen) allerdings finden sich in den nicht bestätigten Fällen eine hohe Anzahl an anderen Diagnosen des kombinierten Screening-Algorithmus auf Vitamin-B₁₂-Mangel, Propionazidurie, Methylmalonazidurien und Homo-cystinurien, sodass der positive prädiktive Wert für den gesamten Screening-Algorithmus bei etwa 0,41 liegt, d. h. in 41 % der im NGS positiven Neugeborenen bestätigt sich eine der im kombinierten Algorithmus gescreenten Zielerkrankungen. Bisher liegen im Heidelberger NGS-Zentrum keine Meldungen von falsch-negativen Befunden vor. In der Studie über die Langzeitergebnisse des Screenings in Katar sind keine falsch-negativen Befunde aufgeführt (Al-Dewik et al. 2019). Nicht-intendierte Befunde: Nicht-intendierte Befunde sind nicht zu erwarten. Belastungen der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde: Die Belastungen der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund sind gegeben. Die initiale Konfirmationsdiagnostik kann, wenn das Kind asymptomatisch ist, niederschwellig beim Kinderarzt oder in der heimatnahen Kinderklinik durchgeführt werden. Sie differenziert sicher zwischen betroffenen und nicht betroffenen Kindern. Die bestätigten Fälle müssen zur weiteren Diagnosesicherung, strukturierten Aufklärung sowie direkten Einleitung einer spezifischen Therapie in einem spezialisierten pädiatrischen Stoffwechselzentrum angebunden werden und profitieren von dieser Therapie. Falsch-positive benötigen keine weiteren Kontrollen. Andere diagnostizierte Erkrankungen: Der Algorithmus für das NGS auf Homocystinurien identifiziert aufgrund der gleichen Biomarker (Methionin, Methionin-Phenylalanin-Ratio) einschließlich des 2nd Tier (Homocystein und Methylmalonsäure [MMA]) im NGS auch Kinder mit Vitamin-B₁₂-Mangel und kombinierten Remethylierungsstörungen (Cobalamin [Cbl]C-, CblD-, CblF-, CblJ-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt). Ein Screening ist daher primär in Form eines gemeinsamen NGS-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) für Vitamin-B₁₂-Mangel, Propionazidämie, Methylmalonazidurien und Homocystinurien sinnvoll.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Abklärungsdiagnostik: Die Konfirmationsdiagnostik besteht aus einer ein-zeitigen Abnahme von Blut und Urin sowie bei dann wiederum auffälligen Befunden in der nachfolgenden molekular-genetischen Sicherung. Als Risiken und negative Folgen ist neben der leichten Verletzung durch die Blutentnahme eine Verunsicherung der Familie möglich. Allerdings sind das Risiko und der Aufwand für die Familien als gering einzuschätzen, und in der Abwägung wiegt der Nutzen des Screenings und der Konfirmation für die richtig positiv gescreenten Kinder bei Weitem.
DGNS	Falsch negative Befunde: zu erwarten für Vitamin-B6-responsive Formen Falsch positive Befunde: minimiert durch 2nd-tier Analytik Nicht intendierte Befunde: Methioninadenosyltransferase I/III Mangel wird durch 2nd Analyse vermutlich ausgeschlossen. Belastung der Eltern: Unterscheidet sich nicht von anderen Screeningkrankheiten. Andere Diagnostizierte Erkrankungen: Methioninadenosyltransferase I/III Mangel wird durch 2nd Analyse vermutlich ausgeschlossen. Abklärungsdiagnostik: Verfügbar. Bestimmung Homocystein/Methionin, Genetik

12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Homocystinurien sind alle rezessiv vererbt, d. h. beide Eltern sind Anlageträger. Anlageträger selbst sind aufgrund der Enzymaktivität der gesunden Anlage biochemisch und klinisch nicht auffällig.
DGNS	Ohne Anwendung molekulargenetischer Verfahren im Screening werden mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Überträger identifiziert.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Eltern des Kindes haben nach der Kinderrichtlinie das Recht, das NGS abzulehnen. Es gibt bei den Homocystinurien keinerlei medizinische Notwendigkeit, die Eltern zu untersuchen.
DGNS	siehe 12.

D. Bisheriger Standard/ alternative Interventionen

14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die Homocystinurien liegen internationale Leitlinien zur Diagnostik und Therapie vor (Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017). Homocystinurien werden bisher durch eine biochemische Diagnostik – Bestimmung des Homocysteins im Plasma oder Serum sowie zusätzlich der Aminosäuren im Plasma (Methionin) und zur Abgrenzung zu den kombinierten Remethylierungsstörungen und dem Vitamin-B ₁₂ -Mangel der MMA im Urin und/oder Plasma – sowie die nachfolgende molekulargenetische Konfirmation diagnostiziert (Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019, Kožich et al. 2021). Beim CBS-Mangel ist zur Klassifizierung der therapeutisch relevanten Vitamin-B ₆ -Responsivität ein Vitamin-B ₆ -Test empfohlen (Morris et al. 2017).
DGNS	Biochemische Diagnostik bei symptomatisch auffälligen Personen

15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die Homocystinurien liegen internationale Guidelines zur Diagnostik und Therapie vor (Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017). Folgende symptomatisch-therapeutische Maßnahmen sind empfohlen und stehen für die Behandlung zur Verfügung:

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	CBS-Mangel: Bei Vitamin-B₆-Responsivität Vitamin B₆ p.o. und Folsäure p.o.; bei Nichtansprechen oder Vitamin-B₆-Teilresponsivität zusätzlich Methionin-restriktive Diät, Betain p.o. und ggf. Vitamin-B₁₂-Supplementation (Morris et al. 2017). MTHFR-Mangel: Hydroxycobalamin (OH-Vitamin B₁₂) parenteral (i.m.) und Betain p.o. Bislang ohne bewiesene Evidenz zu erwägen: Folsäure- oder 5-Methylfolat-Gabe p.o., L-Carnitin-Supplementation p.o. und, bei fortbestehendem Mangel, eine Supplementation von Methionin (Huemer et al. 2017). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: OH-Vitamin B₁₂ parenteral (i.m.), Betain p.o. und Folsäure p.o. (Huemer et al. 2017). Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse (Immobilität oder mögliche Dehydratation, z. B. bei Fieber) gelten.
DGNS	Vitamingaben (B6-responsive Formen, Folsäure, B12) Medizinische Ernährungstherapie Medikamentöse Therapie (Betain)

16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es gibt keine Berichte über nicht-intendierte Befunde.
DGNS	n.a.

- 17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.**

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die diagnostische Abklärung der Homocystinurien beginnt mit der Bestimmung des Homocysteins im Plasma oder Serum. Ist dieses erhöht, ist die differentialdiagnostische Abklärung komplex. In der Leitlinie (Huemer et al. 2017) sowie in einem Review zu Cobalamin (Vitamin B₁₂)-assoziierten Erkrankungen, die die Homocystinurien, isolierten und kombinieren Remethylierungsstörungen und den Vitamin-B₁₂-Mangel zusammenfasst (Huemer und Baumgartner 2019) ist der diagnostische Algorithmus ausgehend vom erhöhten Homocystein dargestellt. Für die Homocystinurien sind die im Folgenden aufgeführten Parameter relevant. Die Normbereiche (NB) variieren je nach Alter und Labor etwas. In Klammern sind die Normbereiche des Heidelberger Stoffwechsel- und Zentrallabors angegeben: – Homocystein [Plasma/Serum; NB 2–14 µmol/l], – Methionin [Plasma; NB 15–35 µmol/l], – Vitamin B₁₂ [Serum; NB 160–670 pmol/l], – Folsäure [Serum; NB 4,5–21 nmol/l], – MMA [Plasma; NB < 0,26 µmol/l], – MMA [Urin; NB < 10 mmol/mol Crea), – molekulargenetische Diagnostik. Ein CBS-Mangel besteht: – bei einem deutlich erhöhten Homocystein (meist >> 50–100 µmol/l) und – einem deutlich erhöhten Methionin im Plasma (meist >> 100 µmol/l) und – nachfolgender positiver molekulargenetischer Diagnostik. Ein isolierter Remethylierungsdefekt (MTHFR-Mangel oder CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekte) besteht: – bei einem deutlich erhöhten Homocystein (meist >> 50–100 µmol/l) und – normaler MMA im Urin/Plasma und – einem normalen oder verminderten Methionin im Plasma und – nachfolgender positiver molekulargenetischer Diagnostik. Die Befunde sollten durch einen in der Befundung metabolischer Spezialuntersuchungen erfahrenen Arzt (Metabolisches Zentrum) evaluiert werden, und die Betreuung der Patienten sollte in einem auf angeborene Stoffwechselerkrankungen spezialisierten pädiatrischen Zentrum erfolgen.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
DGNS	Aminosäuren im Plasma: altersspezifische Referenzwerte t-Homocystein im Serum: altersspezifische Referenzwerte, z.T. Methodenabhängig, Bestimmung mit HPLC oder LC-MS/MS

18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die dargestellten diagnostischen Verfahren entstammen den internationalen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie bei Homocystinurien und Remethylierungsdefekten (Morris et al. 2017, Huemer et al. 2017) und können somit als aktueller Goldstandard gelten.
DGNS	Methoden für Met im TB und HCys im Serum sind als CE-IVD erhältlich

E. Outcomes

19. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf Homocystinurien ermöglicht eine Identifizierung der Kinder bereits in einem asymptomatischen Status (selten früh symptomatisch bei neonatalen Verlaufsformen). So können die Kinder früh einer spezifischen symptomatischen Therapie und der regelmäßigen interdisziplinären Betreuung in einem spezialisierten metabolischen Zentrum zugeführt werden. Dies verhindert oder mildert die Schwere des klinischen Verlaufs und die Morbidität, und vermeidet insbesondere vaskuläre und okuläre Symptome (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017, Al-Dewik et al. 2019, Kožich et al. 2021). Daten zur Reduktion der Mortalität oder der Lebensqualität liegen bislang nicht strukturiert vor. Zusätzlich profitieren die Familien der gefundenen Kinder von der frühen Identifizierung durch die Reduktion der Belastung durch eine lange „diagnostic delay“.
DGNS	Thromboembolische Ereignisse: verhindert Geistige Entwicklung: Normal

20. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Da für Kinder mit Homocystinurien Entwicklungsrückschritte, schwere neurologische Symptome wie muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Myelinisierungsstörungen, ophthalmologische und hämatologische Veränderung und thromboembolische Ereignisse berichtet sind, sind folgende Endpunkte sinnvoll: – Anamnese: Erreichen der Meilensteine der Entwicklung, Auftreten neurologischer Ereignisse (z. B. Krampfanfälle), Auftreten von thromboembolischen Ereignissen. – Körperliche Untersuchung und Erhebung der anthropometrischen Daten. – Neurologische Untersuchung: Auffälligkeiten? Insbesondere Hinweise auf muskuläre Hypotonie.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	– Augenärztliche Untersuchungen – Entwicklungspsychologische Testungen (z. B. Denver-Entwicklungsskalen, Wechsler-Testungen).
DGNS	Siehe E-HOD Register Thromboembolische Ereignisse Intellektuelle Entwicklung QoL Fragebögen

F. Wirtschaftlichkeit

21. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund des analytischen Setups ist die Einzelbetrachtung der Homocystinurien isoliert ohne die im Two-Tier-Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) ebenfalls integrierten möglichen Zielerkrankungen neonataler Vitamin-B₁₂-Mangel, Propionazidämie und Methylmalonazidurien nicht möglich. Diese Einschätzung wird auch von anderen Screening-Pilotprojekten geteilt (Pajares et al. 2021). Die Kosten der Nutzung dieses kombinierten Algorithmus auf Vitamin-B₁₂-Mangel, Homocystinurien, Propionazidämie und Methylmalonazidurien (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) belaufen sich auf 11,00 € pro Probe.
DGNS	Primärscreening: FIA-MS/MS Methionin, keine zusätzlichen Kosten. Analytik tHcy Keller et al. „tHcy analysis in DBS (approximately €30.90 per analysis) according to the reimbursement rate (including instrument depreciation and labour) published in the directive of the Ministry of Health of the Czech Republic on the reimbursement of healthcare procedures for 2017(https://www.mzcr.cz/dokumenty/vyhlasaka-c/2016_13142_999_3.html).“

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

G. QS-Maßnahmen

22. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja, bezogen auf die Prävalenz der Krankheiten sind genügend spezialisierte Stoffwechselzentren (Labore wie auch Behandlungszentren) in Deutschland vorhanden, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen und um die Patienten langfristig kompetent zu betreuen.
DGNS	Screeningeinrichtungen nach technischer Aufrüstung vorhanden Behandlungszentren vorhanden

23. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für den hier eingesetzten 1st-Tier und den 2nd-Tier kommen Vorgaben in Betracht, die allgemein für säulenbasierte LC-MS/MS-basierte Methoden gelten, d. h. ISO 15189, RiliBÄK, Eurachem; Validierung eines Inhouse-Verfahrens; Akkreditierung nach DIN/EN/ISO 15189, MTA, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Stoffwechsel-spezialist.
DGNS	Entsprechen denen des bisherigen Neugeborenencreenings (Durch DaKKS-Akkreditierung und RILIBÄK vorgegeben)

24. Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf Homocystinurien sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Die veröffentlichten Studien

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	belegen, dass eine Frühdiagnose und frühe Behandlung die Symptomatik der Homocystinurie abmildern oder verhindern und damit die Morbidität dramatisch verbessern können. Abnahmezeitraum, -technik sowie Proben-behandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren sind die geeigneten Parameter Methionin und die Methionin-Phenylalanin-Ratio. Bei auffälligen Befunden folgt die Bestimmung von Homocystein aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020).
DGNS	Redundant, siehe oben Testzeitpunkt 2-3 LT, ab 36 Lebensstunde möglich Folgediagnostik und Therapieeinleitung nicht zeitkritisch (mehrere Tage sind kein Problem)

H. Sonstige Aspekte

25. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein LC-MS/MS-System für die säulenbasierte Analytik des Homocysteins sollte eine Sensitivität besitzen, die in der Größenordnung eines Geräts für das Primärscreening liegt. Es sollte aber ein separates Tandemmassenspektrometer für das Homocystinurie-Screening vorhanden sein, da es durch diese Messungen für die Bestimmung anderer Analyten nicht mehr sensitiv genug ist bzw. die Wartungszyklen dann deutlich höher liegen als bei anderen Massenspektrometern.
DGNS	Ausreichende Kapazität: Tandem-MS-Geräte, Personal

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

26. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf Homocystinurien ist im kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) möglich und praktikabel. Zur Bestätigungsdiagnostik liegen internationale standardisierte Empfehlungen vor (Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019). Für die symptomatische Therapie der Unterformen liegen internationale Leitlinien vor (Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017). In der Kombination der frühen Identifizierung durch das NGS, der Abklärungsdiagnostik und der standardisierten Therapie ist für die betroffenen Menschen eine Verminderung bis hin zur Vermeidung der klinischen Symptomatik möglich (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017, Al-Dewik et al. 2019, Kožich et al. 2021).
DGNS	[keine Angabe]

27. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja. Es gibt derzeit sechs laufende Studien in Deutschland: 1–3: Es gibt an den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg NGS-Pilotprojekte, die auch das Screening auf Homocystinurien erfassen. Eine gemeinsame Publikation der Ergebnisse dieser Pilotpanel (Ergebnisse bis 2020) wird in 2023 erwartet. Zudem ist eine Fallsammlung der in Heidelberg im NGS-Pilotpanel identifizierten und konfirmierten Kinder in Vorbereitung und wird zeitnah publiziert (Schnabel/Mütze 2023, in Vorbereitung). 4: Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen (NGS 2025, Studienleiter Prof. Kölker), die auch die Erkrankungen des Pilotpanels einschließt. Eine Auswertung der Entwicklung der Kinder nach Identifizierung im Pilotpanel befindet sich gerade in der statistischen Auswertung und wird zeitnah publiziert (Reischl-Hajiabadi/Mütze und Kölker 2023, in Vorbereitung).

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	5, 6: Zusätzlich gibt es zwei bedeutende europäisch initiierte internationale Beobachtungsstudien mit Beteiligung vieler deutscher Stoffwechselzentren: – European Registry and Network for Homo-cystinurias and Methylation Defects (E-HOD; https://e-hod.org; PI: Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Universität Heidelberg): Diese inter-nationale Beobachtungsstudie umfasst bereits 762 Patienten mit Homocystinurien und Remethylierungsdefekten (Stand Januar 2023). Aus der E-HOD-Forschungsgruppe sind in diesem Feld bedeutende Arbeiten hervorgegangen, die auch in dieser Stellungnahme zitiert wurden, u. a. Huemer et al. 2015, Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021, Mütze et al. 2022, Yverneau et al. 2022. Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders (U-IMD; https://u-imd.org; Koordinator: Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Universität Heidelberg): Diese internationale Beobachtungsstudie ist das Patientenregister des Europäischen Referenznetzwerkes für angeborenene Stoffwechselerkrankungen (MetabERN; https://metab.ern-net.eu/) und umfasst alle angeborenen Stoffwechsel-erkrankungen. Bislang sind 2837 Patienten eingeschlossen (Stand Januar 2023).
DGNS	Ja (Heidelberg, München)

28. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Zusammengefasst ist das Screening auf Homocystinurien sehr gut in das biochemisch basierte NGS zu integrieren. Die vorhandenen Algorithmen erlauben eine hohe Sensitivität und Spezifität auch bei den sehr seltenen Varianten. Die Gruppe dieser Erkrankungen sollte immer gemeinsam mit den weiteren Zielerkrankungen neonataler Vitamin-B₁₂-Mangel, Propionazidämie und Methylmalonazidurien erfasst werden. Patienten mit all diesen Erkrankungen werden bei einem Screening gleichermaßen erfasst, sodass ein Ausblenden der Diagnosen in der Phase der Screeninguntersuchung gar nicht möglich ist. Auch die Kosten verändern sich nicht. Schließlich sind alle erfassten Erkrankungen bzw. Diagnosen lebensentscheidend und nach einer frühen Diagnostik im NGS durch Therapien positiv beeinflussbar bzw. sogar vermeidbar. Die

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Gesamthäufigkeit der so gefundenen Erkrankungen beträgt nach den Ergebnissen des Heidelberger Screeningprojektes NGS 2025 1:3.377 Neugeborene.
DGNS	<i>[keine Angabe]</i>

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

IV. Literaturlisten

a. Literaturliste von DGKJ

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Al-Dewik N; Ali A; Mahmoud Y; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Al-Mureikhi M; Al-Mesaifri F; Musa S; El-Akouri K; Almulla M; Al Saadi R; Nasrallah GK; Samara M; Abdoh G; Rifai HA; Häberle J; Thöny B; Kruger W; Blom HJ; Ben-Omran T
	TI:	Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population
	SO:	J Inherit Metab Dis / 42/5 (818-830) / 2019
2	AU:	Alsharhan H; Ahmed AA; Ali NM; Alahmad A; Albash B; Elshafie RM; Alkanderi S; Elkazzaz UM; Cyril PX; Abdelrahman RM; Elmonairy AA; Ibrahim SM; Elfeky YME; Sadik DI; Al-Enezi SD; Salloum AM; Girish Y; Al-Ali M; Ramadan DG; Alsafi R; Al-Rushood M; Bastaki L
	TI:	Early Diagnosis of Classic Homocystinuria in Kuwait through Newborn Screening: A 6-Year Experience
	SO:	Int J Neonatal Screen / 7/3 (56) / 2021
3	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
4	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
5	AU:	Huemer M; Baumgartner MR
	TI:	The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways
	SO:	J Inherit Metab Dis / 42/4 (686-705) / 2019
6	AU:	Huemer M; Bürer C; Ješina P; Kožich V; Landolt MA; Suormala T; Fowler B; Augoustides-Savvopoulou P; Blair E; Brennerova K; Broomfield A; De Meirleir L; Gökçay G; Hennermann J; Jardine P; Koch J; Lorenzl S; Lotz-Havla AS; Noss J; Parini R; Peters H; Plecko B; Ramos FJ; Schlune A; Tsiakas K; Zerjav Tansek M; Baumgartner MR.
	TI:	Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cblE or cblG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data.
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/5 (957-67) / 2015 b

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
7	AU:	Huemer M; Diodato D; Schwahn B; Schiff M; Bandeira A; Benoist JF; Burlina A; Cerone R; Couce ML; Garcia-Cazorla A; la Marca G; Pasquini E; Vilarinho L; Weisfeld-Adams JD; Kožich V; Blom H; Baumgartner MR; Dionisi-Vici C
	TI:	Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 40/1 (21-48) / 2017
8	AU:	Huemer M; Kožich V; Rinaldo P; Baumgartner MR; Merinero B; Pasquini E; Ribes A; Blom HJ
	TI:	Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1007-1019) / 2015 a
9	AU:	Kožich V; Sokolová J; Morris AAM; Pavlíková M; Gleich F; Kölker S; Krijt J; Dionisi-Vici C; Baumgartner MR; Blom HJ; Huemer M; E-HOD consortium
	TI:	Cystathionine β -synthase deficiency in the E-HOD registry-part I: pyridoxine responsiveness as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (677-692) / 2021
10	AU:	Morris AA; Kožich V; Santra S; Andria G; Ben-Omran TI; Chakrapani AB; Crushell E; Henderson MJ; Hochuli M; Huemer M; Janssen MC; Maillot F; Mayne PD; McNulty J; Morrison TM; Ogier H; O'Sullivan S; Pavlíková M; de Almeida IT; Terry A; Yap S; Blom HJ; Chapman KA
	TI:	Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 40/1 (49-74) / 2017
11	AU:	Mütze U; Gleich F; Garbade SF; Plisson C; Aldámiz-Echevarría L; Arrieta F; Ballhausen D; Zielonka M; Petković Ramadža D; Baumgartner MR; Cano A; García Jiménez MC; Dionisi-Vici C; Ješina P; Blom HJ; Couce ML; Meavilla Olivas S; Mention K; Mochel F; Morris AAM; Mundy H; Redonnet-Vernhet I; Santra S; Schiff M; Servais A; Vitoria I; Huemer M; Kožich V; Kölker S
	TI:	Postauthorization safety study of betaine anhydrous.
	SO:	J Inherit Metab Dis / 45/4 (719-733) / 2022
12	AU:	Okun JG; Gan-Schreier H; Ben-Omran T; Schmidt KV; fang-Hoffmann J; Gramer G; Abdoh G; Shahbeck N; Al Rifai H; Al Khal AL; Haege G; Chian CC; Kasper DC; Wilcken B; Burgard P; Hoffmann GF
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B6 Non-responsive Classical Homocystinuria: Systematical Evaluation of a Two-Tier Strategy
	SO:	JIMD reports / 32 (87-94) / 2017
13	AU:	Pajares S; Arranz JA; Ormazabal A; Del Toro M; García-Cazorla Á; Navarro-Sastre A; López RM; Meavilla SM; de Los Santos MM; García-Volpe C; de Aledo-Castillo JMG; Argudo A; Marín JL; Carnicer C; Artuch R; Tort F; Gort L; Fernández R; García-Villoria J; Ribes A

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B12 related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 16/1 (195) / 2021
	AU:	Peterschmitt MJ; Simmons JR; Levy HL
	TI:	Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria
	SO:	N Engl J Med / 341/21 (1572-6) / 1999
14	AU:	Yverneau M; Leroux S; Imbard A; Gleich F; Arion A; Moreau C; Nassogne MC; Szymanowski M; Tardieu M; Touati G; Bueno M; Chapman KA; Chien YH; Huemer M; Ješina P; Janssen MCH; Kölker S; Kožich V; Lavigne C; Lund AM; Mochel F; Morris A; Pons MR; Porras-Hurtado GL; Benoist JF; Damaj L; Schiff M; E-HOD Consortium.
	TI:	Influence of early identification and therapy on long-term outcomes in early-onset MTHFR deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 45/4 (848-861) / 2022
	AU:	Peterschmitt MJ; Simmons JR; Levy HL
	TI:	Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria
	SO:	N Engl J Med / 341/21 (1572-6) / 1999

b. Literaturliste von DGNS

Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice
Journal of Inherited Metabolic Disease Volume 42, Issue 1 p. 128-139/ /

Newborn Screening for Vitamin B6 Non-responsive Classical Homocystinuria: Systematical
Evaluation of a Two-Tier Strategy JIMD Rep. 2017; 32: 87–94.

Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and
proposed guidelines J Inherit Metab Dis (2015) 38:1007–1019



Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening – *in Bezug zur Zielkrankheit Propionazidämie*

Stand: 24. Februar 2023

Inhalt

I.	Eingegangene Einschätzungen	4
II.	Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Propionazidämie	5
A	Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung	6
1.	Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz der Propionazidämie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.....	6
2.	Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?	7
3.	Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.	8
B.	Population	8
4.	In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?	8
5.	Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?	9

6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?	9
<i>C. Intervention</i>	<i>9</i>
7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?.....	9
8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?.....	10
9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?.....	10
10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.	11
11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?	11
12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?.....	13
13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?.....	13
<i>D. Bisheriger Standard/ alternative Interventionen</i>	<i>13</i>
14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?.....	13
15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	14
16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?	14
17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.	14
18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?.....	15
<i>E. Outcomes.....</i>	<i>15</i>

19.	Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?.....	15
20.	Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	16
F.	<i>Wirtschaftlichkeit</i>	16
21.	Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?.....	16
G.	<i>QS-Maßnahmen</i>	17
22.	Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?	17
23.	Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?.....	17
24.	Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?	17
H.	<i>Sonstige Aspekte</i>	18
25.	Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?	18
26.	Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.....	18
27.	Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?	19
28.	Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	20
IV.	Literaturlisten.....	21
a.	Literaturliste von DGKJ.....	21

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

I. Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) <i>(Hinweis: "Die DGPM schließt sich der fundierten und ausführlichen Beantwortung des Fragebogens durch die DGKJ, an der auch Mitglieder der DGPM beteiligt waren, an, die Ihnen in den letzten Tagen zugegangen ist.")</i>	08.02.2023	ja	nein
2	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	08.02.2023	ja	nein
3	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS) <i>Hinweis: Bei den Antworten zur Zielkrankheit „Propionazidämie“ wird auf die Antworten der DGNS zur Zielkrankheit „Methylmalonazidurie“ verwiesen.</i>	21.02.2023 <i>(aktualisiert am 23.02.2023)</i>	ja	nein

II. Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Propionazidämie

Abkürzungsverzeichnis (DGKJ)

3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure
C0	Freies Carnitin
C2	Acetylcarnitin
C3	Propionylcarnitin
Cbl	Cobalamin
CBS	Cystathionin- β -Synthase
Crea	Kreatinin
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
E-HOD	European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
E-IMD	The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IBEM-IS	The Inborn Errors of Metabolism Information System
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitat / Methylzitronensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NB	Normbereich
NGS	Neugeborenencreening
NGS 2025	Neugeborenencreening Erweiterung II (Projektnummer 1DH1911376)
PA	Propionsäure
PCC	Propionyl-CoA-Carboxylase
p.o.	Per os
RiliBÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
U-IMD	Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders
ZNS	Zentrales Nervensystem

A Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung

1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz der Propionazidämie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Propionazidämie bezeichnet die Defizienz der Propionyl-CoA-Carboxylase (PCC), die durch Mutationen im <i>PCCA</i>- oder <i>PCCB</i>-Gen verursacht ist (OMIM 232000 bzw. 232050). Das mitochondriale Enzym PCC ist in einem Stoffwechselweg lokalisiert, der den Abbau verschiedener Aminosäuren (Isoleucin, Methionin, Threonin und Valin), ungeradzahligter Fettsäuren und Abbauprodukte von Darmbakterien mit der zellulären Energiegewinnung im Zitratzyklus verbindet (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021, Wongkittichote et al. 2017). Die Propionazidämie gehört zu den seltenen Erkrankungen mit einer weltweiten Prävalenz von 1:150.000 bis 1:100.000, bei einzelnen regionalen Unterschieden (bis zu 1:2.000 in Saudi Arabien; Baumgartner et al. 2014). In der Neugeborenen-Screening (NGS) Pilotstudie aus Heidelberg [NGS 2025; Universitätsklinikum Heidelberg: Pilotprojekt NGS 2020/ NGS 2025 (uni-heidelberg.de); Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann] findet sich für die Propionazidämie eine Geburtsprävalenz von 1:140.000. Der Krankheitsverlauf ist einerseits durch akute potentiell lebensbedrohliche Entgleisungen gekennzeichnet und andererseits durch chronische Beteiligung multipler weiterer Organsysteme, die im Krankheitsverlauf hinzukommen (Baumgartner et al. 2014). Hier sind die neurologischen Symptome (Epilepsie, Entwicklungsstörungen, extrapyramidale Bewegungsstörung) und die kardiale Beteiligung (Kardiomyopathie und sekundäres Long-QT-Syndrom) von besonderer Bedeutung. Seltener treten Pankreatitiden und eine Optikusatrophie auf. Die akute Entgleisung manifestiert sich zunächst unspezifisch mit Erbrechen und Verschlechterung des Allgemeinzustandes, im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung der Vigilanz bis hin zum Koma. Typische Laborauffälligkeiten sind eine metabolische Azidose und Hyperammonämie. Insbesondere in der Neugeborenenzeit ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zu häufigen Krankheitsbildern wie der neonatalen Sepsis oder anderen Stoffwechselkrankheiten eine große Herausforderung (Baumgartner et al. 2014). Im Rahmen der ersten Entgleisung können bleibende Hirnschädigungen (klassischerweise der Basalganglien) entstehen, die

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	den Krankheitsverlauf von Beginn an prägen durch extra-pyramidale Bewegungsstörungen und Entwicklungsstörungen. Studien zum Krankheitsverlauf unterscheiden zwischen <i>early onset</i> und <i>late onset</i> (Krankheitsbeginn innerhalb der Neonatalzeit bzw. nach 28 Lebenstagen): Diese Unterteilung ist auch für die Diskussion des NGS von besonderer Relevanz (Kölker et al. 2015, Heringer et al. 2016, Haijes et al. 2020). Es besteht keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). In der japanischen Bevölkerung existiert jedoch eine milde Form, die im Rahmen des NGS in Japan vermehrt gefunden wurde (Yorifuji et al. 2002).

- 2. Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?**

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die ersten Symptome bei Propionazidämie treten je nach Schweregrad der Erkrankung innerhalb der Neugeborenenphase (<i>early onset</i>; Median 2-4 Tage) oder danach (<i>late onset</i>; Median 5-6 Monate) auf (Kölker et al. 2015). Eine Studie, die die Latenz bis zum Auftreten von Symptomen auch hinsichtlich des möglichen Nutzens eines NGS evaluierte, konnte zeigen, dass bis zum 8. Lebenstag noch 63 % der Patienten mit Propionazidämie asymptomatisch waren und präsymptomatisch behandelt werden konnten (Heringer et al. 2016). Eine Studie mit Daten von 58 Propionazidämie-Patienten aus dem US-amerikanischen IBEM-IS (Inborn Errors of Metabolism Information System) zeigt, dass Patienten im NGS im Vergleich zu den erst nach Auftreten von klinischen Symptomen untersuchten Patienten früher diagnostiziert ($P=0,004$) und behandelt wurden ($P=0,011$). Die Hälfte der Patienten aus dem NGS (10/21) war in dieser Studie bei Diagnosestellung asymptomatisch (McCrory et al. 2017).

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

3. Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Ja, ein Screening auf Propionazidämie ist zu befürworten, da es bei Einführung eines Screenings auf Vitamin-B₁₂-Mangel in einem gemeinsamen Algorithmus mit guter Praktikabilität bei geringen Zusatzkosten gescreent werden kann (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) und eine frühe Identifizierung von Kindern ermöglicht, die unentdeckt ein großes Entwicklungsrisiko haben, das durch die frühe Identifizierung abgemildert werden kann. Zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland gibt es keine gesicherten Angaben: Aus den Studiendaten der Studie NGS 2025 ergibt sich eine geschätzte Geburtsprävalenz von 1:140.000.

B. Population

4. In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Informationen zum Auftreten erster Symptome, Diagnosestellung und Therapiebeginn stammen aus einem internationalen Patientenregister, in dem auch viele deutsche Patienten dokumentiert sind: The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD, https://www.e-imd.org; EAHG 20101201; Kölker et al. 2015). Hier wurde auch ein Vergleich zwischen Patienten, die aufgrund von klinischen Symptomen diagnostiziert wurden (selektive Diagnostik), und Patienten, die im NGS identifiziert wurden, angestellt. Für 144 Patienten mit Propionazidämie sind die Details dokumentiert: Der Median für die Diagnosestellung lag bei 11 Tagen für alle Patienten, im selektiven Screening bei <i>early onset</i>-Patienten bei 8 Tagen und bei <i>late onset</i>-Patienten bei 210 Tagen. Patienten aus dem NGS wurden mit 8 Tagen diagnostiziert (Heringer et al. 2016).

5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Die Zeit, die zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung vergeht (sog. <i>diagnostic delay</i>), beträgt bei Propionazidämie in der <i>early onset</i>-Gruppe aufgrund der Schwere des akuten Erkrankungsbildes zumeist 1-7 Tage, kann jedoch in Einzelfällen und insbesondere bei <i>late onset</i>-Patienten mehrere Monate betragen (Kölker et al. 2015). Die Zeit zwischen Symptombeginn und Beginn einer kausalen Therapie ist nicht detailliert erfasst. Es handelt sich jedoch bei einer akuten metabolischen Entgleisung um ein lebensbedrohliches Erkrankungsbild, welches nach aktuellen Leitlinien unverzüglich und parallel zur diagnostischen Abklärung behandelt werden muss (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021).

6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es sind keine Besonderheiten für Frühgeborene berichtet.

C. Intervention

7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Das Neugeborenscreening auf Propionazidämie verfolgt das Ziel, die Erkrankungen vor Auftreten der ersten Symptome zu identifizieren und somit eine frühe symptomatische Therapie zu ermöglichen, damit die Mortalität und die Morbidität zu senken und früher leitliniengerecht zu behandeln.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Kinder mit Propionazidämie werden durch das NGS früher – asymptomatisch oder früh symptomatisch bei <i>early onset</i>-Verlaufsformen – identifiziert und einer symptomatischen Therapie zugeführt. Folgende Effekte auf den Verlauf der Erkrankung, das Überleben und die Prognose sind beschrieben: Grünert et al. (2012) haben im Rahmen einer retrospektiven Querschnittstudie 55 Propionazidämie-Patienten aus 16 Stoffwechselzentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz verglichen. 20 Patienten wurden im NGS diagnostiziert und 35 im selektiven Screening. Im NGS wurden die Patienten signifikant früher diagnostiziert (Median 6 Tage, Range: 4–13 Tage) als die Patienten im selektiven Screening (Median 12 Tage, Range: 3 Tage bis 8 Jahre). Bei tendenziell geringerer Mortalität in der NGS-Gruppe unterschied sich der Langzeitverlauf hinsichtlich der Häufigkeit metabolischer Entgleisungen und neurologischer Komplikationen sowie kognitiver Beeinträchtigung zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (Grünert et al. 2012). Die Daten stammen allerdings von einer historischen Kohorte, ebenso wie die Studie von Dionisi-Vici et al. (2006). Haijes et al. (2020) evaluierten vor Einführung des NGS in den Niederlanden die historischen Daten von 76 Patienten und fanden eine mäßige Risikoreduktion für Langzeitschäden durch die erste Stoffwechselkrise.

9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Siehe Frage 8.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

- 10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.**

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf Propionazidämie sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Abnahmezeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren ist der Parameter Propionylcarnitin (C3) der Primärparameter, der initial gemessen wird. Für die Beurteilung wird die Ratio C3/C2 (Propionylcarnitin/Acetylcarnitin) mit herangezogen. Die Differenzierung infolge von erhöhtem C3 und/oder C3/C2 erfolgt über die Bestimmung von 3-Hydroxypropionsäure (3OH-PA), Methylmalonsäure (MMA) und Methylzitrat (MCA) in derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS und idealerweise am Folgetag der Erstmessung. Hochgradig auffällige Befunde, die eine sofortige Untersuchung des Kindes erfordern, werden unverzüglich telefonisch dem Einsender mitgeteilt. Die Reproduzierbarkeit (Interday-Präzision) liegt für den 1st-Tier-Parameter Propionylcarnitin bei 11,7 % (Cut-off 5 Percentile: 5,5 µm/l). Für die 2nd-Tier-Parameter liegt die Reproduzierbarkeit (Interday-Präzision) für Methylzitrat bei 6,9 % (Cut-off: 0,34 µM) und für 3-Hydroxypropionsäure bei 14,3 % (Cut-off: 77,5 µm).

- 11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?**

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Folgende mögliche (negativen) Folgen sind zu diskutieren: <u>Falsch positive/Falsch negative Befunde:</u> Folgende mögliche (negative) Folgen sind zu diskutieren:

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Falsch-positive/-negative Befunde: Das Heidelberger Pilotscreening NGS 2025 findet in seit 2016 bislang 564.000 gescreenten Neugeborenen (Stand Dezember 2022) folgende Falsch-Positiv-Raten: 0,006 % (34 falsch-positive Fälle auf 564.000 untersuchte Neugeborene). Der positive prädiktive Wert liegt bei 0,12 bzw. 1:9. Bisher liegen im Heidelberger NGS-Zentrum keine Meldungen von falsch-negativen Befunden vor. Nicht-intendierte Befunde: Nicht-intendierte Befunde sind nicht zu erwarten. Belastungen der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde: Die Belastungen der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund sind gegeben. Die initiale Konfirmationsdiagnostik kann, wenn das Kind asymptomatisch ist, niederschwellig beim Kinderarzt oder der heimatnahen Kinderklinik heimatnah durchgeführt werden. Sie differenziert sicher zwischen betroffenen und nicht betroffenen Kindern. Die bestätigten Fälle müssen zur weiteren Diagnosesicherung, strukturierten Aufklärung und direkten Einleitung einer spezifischen Therapie in einem spezialisierten pädiatrischen Stoffwechselzentrum angebunden werden und profitieren von dieser Therapie. Falsch-Positive benötigen keine weiteren Kontrollen. Andere diagnostizierte Erkrankungen: Der Algorithmus für das NGS auf Propionazidämien identifiziert aufgrund der gleichen Biomarker (C3 und C3/C2 sowie der 2nd und 3rd Tier Parameter [Methylmalonsäure und Homocystein]) im NGS auch Kinder mit Methylmalonazidämien, Vitamin-B₁₂-Mangel und kombinierten Remethylierungsstörungen (Cobalamin [Cbl]C-, CblD-, CblF-, CblJ-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt). Ein Screening ist daher stets nur in Form eines gemeinsamen NGS-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) für Vitamin-B₁₂-Mangel, Propionazidämie, Methylmalonazidurien und Homocystinurien sinnvoll. Abklärungsdiagnostik: Die Konfirmationsdiagnostik besteht aus einer einzeitigen Abnahme von Urin sowie bei auffälligen Befunden in der nachfolgenden molekulargenetischen Sicherung. Als Risiken und negative Folgen ist eine Verunsicherung der Familie möglich. Allerdings sind das Risiko und der Aufwand für die Familien als gering einzuschätzen, und in der Abwägung wiegt der Nutzen des Screenings und der Konfirmation für die richtig positiv gescreenten Kinder deutlich mehr.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Propionazidämie wird rezessiv vererbt, d. h. beide Eltern sind Anlageträger. Anlageträger sind aufgrund der Enzymaktivität der gesunden Anlage biochemisch und klinisch nicht auffällig

13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Eltern des Kindes haben nach der Kinderrichtlinie das Recht, das Neugeborenen-screening abzulehnen. Es gibt bei der Propionazidämieabklärung im Rahmen des Neugeborenen-screenings keine medizinische Notwendigkeit, die Eltern zu untersuchen. Bei Bestätigung der Diagnose beim Kind kann eine weitere Diagnostik im Rahmen einer genetischen Beratung angeboten werden.

D. Bisheriger Standard/ alternative Interventionen

14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die Propionazidämie liegen internationale Leitlinien zur Diagnostik und Therapie vor (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). Ausgangspunkt der Diagnosestellung im Rahmen des selektiven Screenings ist eine charakteristische Konstellation von Symptomen und Laborveränderungen (Baumgartner et al. 2014). Die Laborkonstellation umfasst die metabolische Azidose (mit erhöhter Anionenlücke), eine erhöhte Laktatkonzentration sowie eine Hyperammonämie. Die Differentialdiagnose ist allerdings sehr breit und umfasst sehr viel häufigere Erkrankungen (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). Die Diagnostik beinhaltet neben der Untersuchung eines Acylcarnitinprofils (ergibt ein erhöhtes Propionylcarnitin [C3] sowie erhöhte Verhältnisse von C3/C0 [Ratio C3 über freiem Carnitin] und C3/C2 [Ratio C3 über Acetylcarnitin]) die Untersuchung der organischen Säuren im Urin (erhöhte Konzentrationen von Methylzitat und 3-Hydroxypropionsäure) sowie die molekulargenetische Untersuchung des <i>PCCA</i> - und <i>PCCB</i> -Gens zur Konfirmation.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die Propionazidämie liegt eine internationale Leitlinie (in 1. Revision) zur Diagnostik und Therapie vor (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). Die Standardtherapie der Propionazidämie besteht aus einer speziellen Diät und Pharmakotherapie mit L-Carnitin. Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für metabolische Entgleisungen (z. B. bei Infekten, Operationen) gelten. In den letzten Jahren wird die Lebertransplantation zunehmend als Therapieoption diskutiert (Yap et al. 2020), außerdem gibt es Ansätze zu einer mRNA-Therapie und einer Gentherapie.

16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es treten keine nicht-intendierten Befunde auf. Das diagnostische Setting kann zur Diagnose eines neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangels führen, welcher kurativ mit Vitamin B₁₂ per os behandelt werden kann und eine screeningwürdige Erkrankung darstellt. Der neonatale Vitamin-B₁₂-Mangel wird im Rahmen dieses Bewertungsverfahrens ebenfalls evaluiert.

17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Gemäß der internationalen Leitlinie (Forny et al. 2021) ist die Untersuchung der organischen Säuren im Urin die entscheidende Methode, um Krankheiten, die zu einer erhöhten Konzentration von Propionylcarnitin (C3) führen, voneinander abzugrenzen. Es zeigt sich bei Patienten mit Propionazidämie ein charakteristisches Muster der

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Metaboliten mit massiv erhöhten Konzentrationen von 3-Hydroxypropionsäure und Methylzitat im Urin. Da es sich bei der Untersuchung der organischen Säuren im Urin um eine semi-quantitative Methode handelt, können keine Cut-off-Werte angegeben werden. Die molekulargenetische Untersuchung des <i>PCCA</i>- und <i>PCCB</i>-Gens wird außerdem zur Diagnose-konfirmation empfohlen.

18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	In der internationalen Leitlinie wird die Untersuchung der organischen Säuren im Urin mit dem höchsten Empfehlungsgrad empfohlen (Forny et al. 2021).

E. Outcomes

19. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf Propionazidämie ermöglicht eine Identifizierung der Kinder bereits asymptomatisch oder früh symptomatisch auch bei <i>early onset</i>-Verlaufsformen. So können die Kinder früh einer spezifischen symptomatischen Therapie und der regelmäßigen interdisziplinären Betreuung in einem spezialisierten metabolischen Zentrum zugeführt werden, insbesondere sollen schwerwiegende Komplikationen der ersten Entgleisung vermieden werden (Heringer et al. 2016, Mc Crory et al. 2016, Grünert et al. 2012, Haijes et al. 2020, Dionisi-Vici et al. 2006). Inwiefern die Mortalität bezüglich Langzeitkomplikationen dauerhaft gesenkt und die Lebensqualität dauerhaft angehoben werden kann, muss anhand größerer internationaler Kohorten strukturiert untersucht werden.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Zusätzlich profitieren die Familie der identifizierten Kinder von der frühen Identifizierung durch die Reduktion der Belastung durch eine lange „ <i>diagnostic delay</i> “.

- 20. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.**

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	In der internationalen Leitlinie ist ein detailliertes Monitoring für Patienten mit Propionazidämie empfohlen (Baumgartner et al. 2014). Es umfasst Stoffwechselfparameter, die Überwachung der Diät und des Ernährungsstatus sowie die gezielte Suche nach Langzeitkomplikationen. Zur Erhebung der <i>health related quality of life</i> haben Zeltner et al. (2017) einen spezifischen Fragebogen entwickelt und erste Ergebnisse publiziert.

F. Wirtschaftlichkeit

- 21. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?**

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund des analytischen Setups ist die Einzelbetrachtung der Propionazidämie isoliert ohne die im Two-Tier-Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) ebenfalls integrierten Zielerkrankungen Vitamin-B ₁₂ -Mangels, Homocystinurien, und Methylmalonazidurien möglich. Diese Einschätzung wird auch von anderen Screening-Pilotprojekten geteilt (Pajares et al. 2021). Die Kosten der Nutzung dieses kombinierten Algorithmus auf Vitamin-B ₁₂ -Mangel, Homocystinurien, Propionazidämie und Methylmalonazidurien (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) belaufen sich auf 11,00 € pro Probe.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

G. QS-Maßnahmen

22. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja, bezogen auf die Inzidenz der Krankheit sind genügend Stoffwechselzentren (Labore und Behandlungszentren) in Deutschland vorhanden, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen. Für Patienten mit Propionazidämie bestehen bezogen auf die Prävalenz der Krankheiten genügend Stoffwechselzentren in Deutschland, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen und um die Patienten langfristig kompetent zu betreuen.

23. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für den hier eingesetzten 1st-Tier und den 2nd-Tier kommen solche Vorgaben in Betracht, die allgemein für säulenbasierte LC-MS/MS-basierte Methoden gelten, d. h. ISO 15189, RiliBÄK, Eurachem; Validierung eines Inhouse-Verfahrens; Akkreditierung nach DIN/EN/ISO 15189, MTA, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Stoffwechselspezialist.

24. Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf Propionazidämie sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Die veröffentlichten Studien belegen, dass eine Frühdiagnose und frühe Behandlung die Symptomatik der Propionazidämie abmildern und damit die Morbidität verbessern können. Abnahmezeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Bezüglich der Labortestverfahren sind die geeigneten Parameter Propionylcarnitin (C3) und die C3/C2-Ratio. Bei auffälligen Befunden folgt die Bestimmung von Methylzitat und 3-Hydroxy-propionsäure aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020).

H. Sonstige Aspekte

25. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2nd-Tier-Methoden bestimmt werden sollen, ist für diese LC-MS/MS-Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensitiver als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden (Monostori et al. 2017). Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin-B₁₂-Mangel, die Remethylierungsstörungen, Methylmalonazidurien und die Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2nd-Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom ist ein solches System geeignet.

26. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf Propionazidämie ist im kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) möglich und praktikabel. Zur Bestätigungsdiagnostik liegen internationale standardisierte Empfehlungen vor (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). Für die symptomatische Therapie der Propionazidämie liegen internationale Leitlinien vor (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). In der Kombination der frühen Identifizierung durch das NGS, der

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Abklärungsdiagnostik und der standardisierten Therapie ist für die betroffenen Menschen eine Verminderung der klinischen Symptomatik möglich (Heringer et al. 2016, Haijes et al. 2020, Grünert et al. 2011, Dionisi-Vici et al. 2006). Daten aus prospektiven Studien stehen für den Langzeitverlauf aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der kurzen Beobachtungszeiträume seit der Einführung von NGS-Programmen in anderen europäischen Ländern und im Rahmen von Pilotprojekten noch nicht zur Verfügung.

27. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja. Es gibt derzeit sechs laufende Studien in Deutschland: 1–3: Es gibt an den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg NGS-Pilotprojekte, die auch das Screening auf Propionazidämie erfassen. Eine gemeinsame Publikation der Ergebnisse dieser Pilotpanel wird in 2023 erwartet. 4: Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen (NGS 2025, Studienleiter Prof. Kölker), die auch die Propionazidämie einschließt. Aus dieser Studie sind bereits die ersten Daten zum Outcome der im NGS identifizierten Kinder mit Vitamin-B₁₂-Mangel hervorgegangen (Mütze et al. 2021). Eine weitere Auswertung der Entwicklung der Kinder nach Identifizierung im Pilotpanel befindet sich gerade in der statistischen Auswertung und wird zeitnah publiziert (Reischl-Hajiabadi/Mütze und Kölker 2023, in Vorbereitung). 5–6: Zusätzlich gibt es zwei bedeutende europäisch initiierte internationale Beobachtungsstudien mit Beteiligung vieler deutscher Stoffwechselzentren: – European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD; https://www.e-imd.org; Koordinator: Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Universität Heidelberg): Diese internationale Beobachtungsstudie umfasst bereits 1616 Patienten (davon 166 mit Propionazidämie; Stand Januar 2023). Aus der E-IMD-Forschungsgruppe sind in diesem Feld bedeutende Arbeiten hervorgegangen, die auch in dieser Stellungnahme zitiert wurden, u. a. Heringer et al. 2016, Baumgartner et al. 2014. – Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders (U-IMD; https://u-imd.org; Koordinator Prof. Dr. med. Stefan Kölker,

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Universität Heidelberg): Diese internationale Beobachtungsstudie ist das Patientenregister des Europäischen Referenznetzwerkes für angeborene Stoffwechselerkrankungen (MetabERN; https://metab.ern-net.eu/) und umfasst alle angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Bislang sind 2837 Patienten (davon 42 mit Propionazidämie) eingeschlossen (Stand Januar 2023).

28. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Zusammengefasst ist das Screening auf Propionazidämie sehr gut in das biochemisch basierte NGS zu integrieren. Die vorhandenen Algorithmen erlauben eine hohe Sensitivität und Spezifität. Diese Erkrankung sollte immer gemeinsam mit den weiteren Zielerkrankungen neonataler Vitamin-B ₁₂ -Mangel, Homocystinurie und isolierte und kombinierte Methylmalonazidurien erfasst werden. Patienten mit all diesen Erkrankungen werden bei einem Screening gleichermaßen erfasst, sodass ein Ausblenden der Diagnosen in der Phase der Screeninguntersuchung gar nicht möglich ist. Auch die Kosten verändern sich nicht. Schließlich sind alle erfassten Erkrankungen bzw. Diagnosen lebensentscheidend und nach einer frühen Diagnostik im NGS durch Therapien positiv beeinflussbar bzw. sogar vermeidbar. Die Gesamthäufigkeit der so gefundenen Erkrankung beträgt nach den Ergebnissen des Heidelberger Screeningprojektes NGS 2025 1:3.377 Neugeborene.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

IV. Literaturlisten

a. Literaturliste von DGKI

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Baumgartner MR; Hörster F; Dionisi-Vici C; Haliloglu G; Karall D; Chapman KA; Huemer M; Hochuli M; Assoun M; Ballhausen D; Burlina A; Fowler B, Grünert SC, Grünewald S, Honzik T, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Scholl-Bürgi S, Skovby F, Wijburg F, MacDonald A, Martinelli D, Sass JO, Valayannopoulos V, Chakrapani A
	TI:	Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 2/9 (130) / 2014
2	AU:	Dionisi-Vici C; Deodato F; Röschinger W; Rhead W; Wilcken B
	TI:	'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry
	SO:	J Inherit Metab Dis / 29/2-3 (383-9) / 2006
3	AU:	Forny P; Hörster F; Ballhausen D; Chakrapani A; Chapman KA; Dionisi-Vici C; Dixon M; Grünert SC; Grünewald S; Haliloglu G; Hochuli M; Honzik T; Karall D; Martinelli D; Molema F; Sass JO; Scholl-Bürgi S; Tal G; Williams M; Huemer M; Baumgartner MR
	TI:	Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (566-592) / 2021
4	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
5	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
6	AU:	Grünert SC; Müllerleile S; de Silva L; Barth M; Walter M; Walter K; Meissner T; Lindner M; Ensenaer R; Santer R; Bodamer OA;

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		Baumgartner MR; Brunner-Krainz M; Karall D; Haase C; Knerr I; Marquardt T; Hennermann JB; Steinfeld R; Beblo S; Koch HG; Konstantopoulou V; Scholl-Bürgi S; van Teeffelen-Heithoff A; Suormala T; Sperl W; Kraus JP; Superti-Furga A; Schwab KO; Sass JO
	TI:	Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening
	SO:	J Inherit Metab Dis / 35/1 (41-9) / 2012
7	AU:	Haijes HA; Molema F; Langeveld M; Janssen MC; Bosch AM; van Spronsen F; Mulder MF; Verhoeven-Duif NM; Jans JJM; van der Ploeg AT; Wagenmakers MA; Rubio-Gozalbo ME; Brouwers MCGJ; de Vries MC; Langendonk JG; Williams M; van Hasselt PM
	TI:	Retrospective evaluation of the Dutch prenewborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: what to aim, expect, and evaluate from newborn screening?
	SO:	Inherit Metab Dis / 43/3 (424-437) / 2020
8	AU:	Heringer J; Valayannopoulos V; Lund AM; Wijburg FA; Freisinger P; Barić I; Baumgartner MR; Burgard P; Burlina AB; Chapman KA; I Saladelafont EC; Karall D; Mühlhausen C; Riches V; Schiff M; Sykut-Cegielska J; Walter JH; Zeman J; Chabrol B; Kölker S; additional individual contributors of the E-IMD consortium
	TI:	Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / 39/3 (341-353) / 2016
9	AU:	Kölker S; Garcia-Cazorla A; Valayannopoulos V; Lund AM; Burlina AB; Sykut-Cegielska J; Wijburg FA; Teles EL; Zeman J; Dionisi-Vici C; Barić I; Karall D; Augoustides-Savvopoulou P; Aksglaede L; Arnoux JB; Avram P; Baumgartner MR; Blasco-Alonso J; Chabrol B; Chakrapani A; Chapman K; I Saladelafont EC; Couce ML; de Meirleir L; Dobbelaere D; Dvorakova V; Furlan F; Gleich F; Gradowska W; Grünewald S; Jalan A; Häberle J; Haege G; Lachmann R; Laemmle A; Langereis E; de Lonlay P; Martinelli D; Matsumoto S; Mühlhausen C; de Baulny HO; Ortiz C; Peña-Quintana L; Ramadža DP; Rodrigues E; Scholl-Bürgi S; Sokal E; Staufner C; Summar ML; Thompson N; Vara R; Pinera IV; Walter JH; Williams M; Burgard P
	TI:	The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1041-57) / 2015
10	AU:	McCrory NM; Edick MJ; Ahmad A; Lipinski S; Scott Schwoerer JA; Zhai S; Justice K; Cameron CA; Berry SA; Pena LD; Inborn Errors of Metabolism Collaborative
	TI:	Comparison of Methods of Initial Ascertainment in 58 Cases of Propionic Acidemia Enrolled in the Inborn Errors of Metabolism Information System Reveals Significant Differences in Time to Evaluation and Symptoms at Presentation
	SO:	J Pediatr / 180 (200-205.e8) / 2017
11	AU:	Monostori P; Klinke G; Richter S; Baráth Á; Fingerhut R; Baumgartner MR; Kölker S; Hoffmann GF; Gramer G; Okun JG
	TI:	Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: Second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders
	SO:	PLoS One / 12/9 (e0184897) / 2017
12	AU:	Mütze U; Walter M; Keller M; Gramer G; Garbade SF; Gleich F; Haas H; Posset R; Grünert SC; Hennermann JB; Thimm E; Fang-Hoffmann J; Syrbe S; Okun JG; Hoffmann GF; Kölker S
	TI:	Health Outcomes of Infants with Vitamin B(12) Deficiency Identified by Newborn Screening and Early Treated
	SO:	J Pediatr / 235 (42-48) / 2021
13	AU:	Pajares S; Arranz JA; Ormazabal A; Del Toro M; García-Cazorla Á; Navarro-Sastre A; López RM; Meavilla SM; de Los Santos MM; García-Volpe C; de Aledo-Castillo JMG; Argudo A; Marín JL; Carnicer C; Artuch R; Tort F; Gort L; Fernández R; García-Villoria J; Ribes A
	TI:	Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B12 related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 16/1 (195) / 2021
14	AU:	Wongkittichote P; Ah Mew N; Chapman KA
	TI:	Propionyl-CoA carboxylase - A review
	SO:	Mol Genet Metab / 122/4 (145-152) / 2017
15	AU:	Yap S; Vara R; Morais A
	TI:	Post-transplantation Outcomes in Patients with PA or MMA: A Review of the Literature

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	Adv Ther / 37/5 (1866-1896) / 2020
16	AU:	Yorifuji T; Kawai M; Muroi J; Mamada M; Kurokawa K; Shigematsu Y; Hirano S; Sakura N; Yoshida I; Kuhara T; Endo F; Mitsubuchi H; Nakahata T
	TI:	Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications
	SO:	Hum Genet / 111/2 (161-5) / 2002
17	AU:	Zeltner NA; Baumgartner MR; Bondarenko A; Ensenaer R; Karall D; Kölker S; Mühlhausen C; Scholl-Bürgi S; Thimm E; Quitmann J; Burgard P; Landolt MA; Huemer M
	TI:	Development and Psychometric Evaluation of the MetabQoL 1.0: A Quality of Life Questionnaire for Paediatric Patients with Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism
	SO:	JIMD Rep / 37 (27-35) / 2017

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening – *in Bezug zur Zielkrankheit Methylmalonazidurie*

Stand: 24. Februar 2023

Inhalt

I.	Eingegangene Einschätzungen	4
II.	Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Methylmalonazidurie	5
A	Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung	6
1.	Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz der Methylmalonazidurie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.....	6
2.	Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch- wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?	8
3.	Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.	9
B.	Population	10
4.	In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?	10

5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?	10
6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?	11
C. <i>Intervention</i>	12
7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?	12
8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?	12
9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?	13
10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.	13
11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?	14
12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?	16
13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?	16
D. <i>Bisheriger Standard/ alternative Interventionen</i>	16
14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?	16
15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	17
16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?	18
17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.	18
18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?	19
E. <i>Outcomes</i>	19

19.	Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?.....	19
20.	Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	20
F.	<i>Wirtschaftlichkeit</i>	21
21.	Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?.....	21
G.	<i>QS-Maßnahmen</i>	21
22.	Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?	21
23.	Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?.....	22
24.	Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?	22
H.	<i>Sonstige Aspekte</i>	23
25.	Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?	23
26.	Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.....	23
27.	Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?	24
28.	Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	25
IV.	Literaturlisten	26
a.	Literaturliste von DGKJ.....	26
b.	Literaturliste von [DGNS]	30

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

I. Eingegangene Einschätzungen

Ifd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) <i>(Hinweis: "Die DGPM schließt sich der fundierten und ausführlichen Beantwortung des Fragebogens durch die DGKJ, an der auch Mitglieder der DGPM beteiligt waren, an, die Ihnen in den letzten Tagen zugegangen ist.")</i>	08.02.2023	nein	nein
2	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	08.02.2023	ja	nein
3	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS)	21.02.2023 <i>(aktualisiert am 23.02.2023)</i>	ja	nein

II. Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Methylmalonazidurie

Abkürzungsverzeichnis (DGKJ)

3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure
C0	Freies Carnitin
C2	Acetylcarnitin
C3	Propionylcarnitin
Cbl	Cobalamin
CBS	Cystathionin- β -Synthase
Crea	Kreatinin
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
E-HOD	European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
E-IMD	The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IBEM-IS	The Inborn Errors of Metabolism Information System
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitat / Methylzitronensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NB	Normbereich
NGS	Neugeborenenscreening
NGS 2025	Neugeborenenscreening Erweiterung II (Projektnummer 1DH1911376)
PA	Propionsäure
PCC	Propionyl-CoA-Carboxylase
p.o.	Per os
RiliBÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
U-IMD	Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders
ZNS	Zentrales Nervensystem

A Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung

1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz der Methylmalonazidurie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die sog. isolierten Methylmalonazidurie bezeichnen eine ätiologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die biochemisch durch eine erhöhte Konzentration von Methylmalonsäure (MMA) in Blut und anderen Körperflüssigkeiten gekennzeichnet sind. Im Gegensatz zu den sog. kombinierten Methylmalonazidurie findet sich keine erhöhte Konzentration von Homocystein. Im Einzelnen handelt es sich um eine komplette (<i>mut⁰</i>-Typ) oder partielle Defizienz (<i>mut</i>-Typ) der Methylmalonyl-CoA-Mutase (<i>MMUT</i>-Gen) oder angeborene Defekte im Stoffwechsel des Cofaktors Adenosylcobalamin (<i>cbIA</i>-Typ, <i>MMAA</i>-Gen; <i>cbIB</i>-Typ, <i>MMAB</i>-Gen): OMIM #25100: Methylmalonazidämie, <i>mut</i>-Typ (beinhaltet <i>mut⁰</i>- und <i>mut</i>-Typ) OMIM #25110: Methylmalonazidämie, <i>cbIA</i>-Typ OMIM #25110: Methylmalonazidämie, <i>cbIB</i>-Typ Das mitochondriale Enzym Methylmalonyl-CoA Mutase (MCM) ist in einem Stoffwechselweg lokalisiert, der die gemeinsame Endstrecke im Abbau verschiedener Aminosäuren (Isoleuzin, Methionin, Threonin und Valin), ungeradzahlige Fettsäuren und Abbauprodukte von Darmbakterien mit der zellulären Energiegewinnung im Zitratzyklus verbindet (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021, Hörster et al. 2021). Die isolierten Methylmalonazidurien gehören zu den seltenen Erkrankungen mit einer weltweiten kumulativen Prävalenz von 1:50.000 (Baumgartner et al. 2014), die regional sehr unterschiedlich sein kann: So findet die Neugeborenen-Screening (NGS) Pilotstudie aus Heidelberg [NGS 2025; Universitätsklinikum Heidelberg: Pilotprojekt NGS 2020/NGS 2025 (uni-heidelberg.de); Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann] für die isolierten Methylmalonazidurien eine Geburtsprävalenz von etwa 1:110.000 Neugeborenen, einer Pilotstudie aus Bayern etwa 1:300.000 Neugeborene (Weiss et al. 2020) und eine Studie aus Spanien 1:150.000 Neugeborene (Martin-Rivada et al. 2022). Der Krankheitsverlauf ist durch das wiederholte Auftreten akuter, potentiell lebensbedrohlicher Stoffwechselentgleisungen gekennzeichnet, die bereits im Neugeborenenalter zu einer irreversiblen ZNS-Schädigung führen können. Betroffene entwickeln im Langzeitverlauf zudem eine chronisch progrediente Multiorgan-Beteiligung (Baumgartner et al. 2014). Hierbei sind besonders

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	neurologische (Epilepsie, Entwicklungs- und Bewegungsstörungen) und renale Manifestationen (chronische Niereninsuffizienz) hervorzuheben. Seltener treten Pankreatitis, Optikusatrophie und Kardiomyopathie auf. Die akute Stoffwechselentgleisung manifestiert sich zunächst unspezifisch mit Inappetenz, Erbrechen und einer Sepsisartigen Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung der Vigilanz bis hin zum Koma. Typische Laborauffälligkeiten sind eine metabolische Azidose und eine Hyperammonämie. Insbesondere in der Neugeborenenzeit ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zu häufigen Krankheitsbildern wie der Neugeboreneninfektion oder anderen Stoffwechselkrankheiten eine große Herausforderung (Baumgartner et al. 2014). Im Rahmen der ersten Entgleisung können bleibende Hirnschädigungen (insbesondere der Basalganglien) entstehen, die den Krankheitsverlauf von Beginn an durch extrapyramidale Bewegungs- und Entwicklungsstörungen ungünstig beeinflussen. Studien zum Krankheitsverlauf unterscheiden zwischen einer frühen (<i>early onset</i>, d.h. Neugeborenenphase und späten (<i>late onset</i>, d.h. nach der Neugeborenenphase) klinischen Manifestation der Erkrankung. Diese Unterteilung ist auch für das Neugeborenen Screening relevant (Kölker et al. 2015, Heringer et al. 2016, Haijes et al. 2020). Die vier ätiologischen Krankheitsgruppen (<i>mut⁰</i>, <i>mut</i>, <i>cblA</i>, <i>cblB</i>) unterscheiden sich im Schweregrad des klinischen Phänotyps (Hörster et al. 2007, Hörster et al. 2009 und Baumgartner et al. 2014). Ein Ansprechen auf eine Supplementation mit Hydroxycobalamin (OH-Vitamin B₁₂; <i>cbl⁺</i>), die häufig beim <i>cblA</i>-Typ, aber nur selten beim <i>cblB</i>-Typ und nicht beim <i>mut</i>-Typ zu finden ist, ist prognostisch günstiger, als ein fehlendes Ansprechen auf Hydroxycobalamin (<i>cbl⁻</i>) (Hörster et al. 2007, Hörster et al. 2009, Hörster et al. 2020, Forny et al. 2022). <i>cbl⁺</i>-Patienten haben eine höhere Lebenserwartung und entwickeln seltener und später neurologische und renale Organkomplikationen als <i>cbl⁻</i>-Patienten (Hörster et al. 2020). Vor dem Einsetzen der ersten Stoffwechselentgleisung unterscheiden sich die beiden Patientengruppen hingegen nicht in ihrer klinischen Präsentation (Hörster et al. 2020). Um ein Ansprechen auf Hydroxycobalamin sicher festzustellen oder auszuschließen, sollte es nach einem standardisierten Protokoll untersucht werden (Baumgartner et al. 2014).
DGNS	Die Diagnose „Methylmalonazidurie“ (isoliert) beschreibt eine Gruppe von aetiologisch unterschiedlichen Krankheiten, kein aetiologisch einheitliches Krankheitsbild. Lebensbedrohliche Stoffwechselstörung mit erhöhter Letalität, chronische Morbidität

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Die „Klassische Methylmalonazidurie“ beruht auf einem Defekt des Enzyms Methylmalonyl-CoA-Mutase Cbl-B: wie klassische MMA-urie Cbl-A: Unter B12-Therapie normale Entwicklung, keine Krisen, keine Niereninsuffizienz Cbl-D-MMA: wie Cbl-A (B12-responsiv) Gesamt-Inzidenz ca. 1 : 60:000, überwiegend Mutase-Mangel). Late onset cases: (10%) Die Propionazidurie (Inzidenz 1:165.000 – 1:300.000 McCrory) beruht auf einem Defekt des Enzyms Propionyl-CoA-Carboxylase Spontanverlauf: Azidotische, lebensbedrohliche Krisen, Retardierung der geistigen Entwicklung, Niereninsuffizienz

2. Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch- wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Bei den isolierten Methylmalonazidurien treten erste Symptome bei je nach Schweregrad der Erkrankung innerhalb der ersten Lebensstage (<i>early onset</i>; 2-3 Tage) bzw. des ersten Lebensjahres (<i>late onset</i>; 3-6 Monate) auf (Kölker et al. 2015). Eine Studie, die die Latenz bis zum Auftreten von Symptomen auch hinsichtlich des möglichen Nutzens eines NGS (Befund bis Tag 8) evaluierte, konnte zeigen, dass am 8. Lebenstag noch 59% cbl⁻- und 72% der cbl⁺-Patienten asymptomatisch sind und prä-symptomatisch behandelt werden könnten (Heringer et al. 2016, Table 2). Im Rahmen eines bayrischen Pilotprojektes wurden insgesamt 4 Neugeborene mit isolierter Methylmalonazidämie identifiziert, davon waren 3 bei Eintreffen des Screeningergebnisses bereits symptomatisch (Weiss et al. 2020).
DGNS	Für beide Störungen gilt: Bei schweren Verlaufsformen treten Symptome bereits in den ersten 2-4 Lebenstagen, bevor ein Screeningergebnis bekannt sein kann (70%, Grünert et al. PA)

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Bei „milderen“ Verlaufsformen treten Symptome mit einer Latenz von mehreren Tagen bis Monaten/Jahren auf (McCrory, PA).

3. Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Ja, ein Screening auf isolierte Methylmalonazidurien ist zu befürworten, da es bei Einführung eines Screenings auf neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel in einem gemeinsamen Algorithmus mit guter Praktikabilität bei geringen Zusatzkosten gescreent werden kann (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) und eine frühe Identifizierung von Kindern ermöglicht, die unentdeckt ein großes Mortalitäts- und Gesundheitsrisiko haben, das durch die frühe Identifizierung reduziert werden kann. Zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland gibt es keine gesicherten Angaben: aus den Studiendaten der NGS 2025 Studie und einer bayerischen Studie ergibt sich eine geschätzte Geburtsprävalenz von 1:300.000 (Weiss et al. 2020) bis 1:110.000 (NGS 2025).
DGNS	MMA: Ja Die frühzeitige Diagnosestellung hat keinen Einfluss auf die Langzeitprognose bei den schweren Verlaufsformen (Mutasemangel, siehe Haijes). Patienten aus Untergruppen (z.B. mit Cbl-A-Defekten) können durch Vitamin B12 Behandlung völlig asymptomatisch bleiben. Speziell bei den late-onset-Patienten sind die Symptome oft unspezifisch und es kommt zu einer verzögerten Diagnosestellung (Heringer 2016). PA: Ja Die frühzeitige Diagnosestellung hat keinen Einfluss auf die Langzeitprognose bei den schweren, neonatal symptomatischen Patienten, führt aber zu einer Reduktion der Mortalität. Bei late-onset Formen (symptomatisch > 8 Tage, Zeitpunkt erhält NBS Ergebnis, 50% in Heringer 2016) kann eine schwere Krise, die zu einer bleibenden Schädigung der motorischen Funktionen führt, evtl. verhindert werden (McCrory, Heringer).

B. Population

4. In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Informationen zum Auftreten erster Symptome, Diagnosestellung und Therapiebeginn stammen aus einem internationalen Patientenregister, in dem auch viele deutsche Patienten dokumentiert sind: The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases E-IMD, EAHC 20101201 (Kölker et al. 2015). Das Patientenregister enthält sowohl Verlaufsdaten von Patienten, die aufgrund klinischer Symptome diagnostiziert wurden (selektive Diagnostik), als auch von Patienten, die im NGS identifiziert wurden. Für 164 Methylmalonazidurie-Patienten (117 cbl⁻, 47 cbl⁺) liegen Daten zur Diagnosestellung vor: der Altersmedian lag für alle Patienten bei 11 Tagen. Im selektiven Screening lag er bei <i>early onset</i>-Patienten bei 6 (cbl⁻) bzw. 7 Tagen (cbl⁺) und bei <i>late onset</i>-Patienten bei 224 (cbl⁻) bzw. 348 (cbl⁺) Tagen. Patienten aus dem NGS wurden mit 8 (cbl⁻) bzw. 7 (cbl⁺) Tagen diagnostiziert (Heringer et al. 2016).
DGNS	Klassische MMA/PA: Erste bis zweite Lebenswoche „milde“ Verlaufsformen: Wochen bis Monate (siehe Heringer 2016)

5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Die Zeit, die zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung vergeht (sog. <i>diagnostic delay</i>), beträgt bei <i>early onset</i>-Patienten mit isolierten Methylmalonazidurien aufgrund der Schwere des klinischen Erkrankungsbildes zumeist 1-7 Tage, kann aber in Einzelfällen und insbesondere bei <i>late onset</i>-Patienten mehrere Monate betragen (Kölker et al. 2015). Der zeitliche Abstand zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung unterscheidet sich nicht zwischen cbl⁺ und cbl⁻ Patienten (Hörster et al. 2020). Die Zeit zwischen Symptombeginn und Beginn einer kausalen Therapie ist nicht detailliert erfasst. Es handelt sich jedoch bei einer akuten metabolischen Entgleisung um ein schwerwiegendes Krankheitsbild, welches nach aktuellen Leitlinien unverzüglich und parallel zur

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende (r)	Antwort
	diagnostischen Abklärung behandelt werden muss (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021).
DGNS	SIEHE 4: Tage bis Monate bis Jahre. Late-onset mit unspezifischen Symptomen für MMA und PA

6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es sind keine Besonderheiten für Frühgeborene berichtet.
DGNS	Primäre Screeningparameter C3, C3/C2, Met, Met/Phe : Referenzintervalle unterscheiden sich von denen Reifgeborener.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

C. Intervention

7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Das Neugeborenscreening auf isolierte Methylmalonazidurien verfolgt das Ziel, die Erkrankung vor dem Auftreten einer akuten Stoffwechselentgleisung zu identifizieren, damit eine zielgerichtete und leitliniengerechte Therapie frühzeitig eingeleitet und hierdurch die Mortalität und Morbidität betroffener Kinder gesenkt werden kann.
DGNS	Reduktion von Morbidität und Mortalität

8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Kinder mit isolierten Methylmalonazidämien werden durch das NGS früher diagnostiziert und einer Therapie zugeführt. Bei der <i>late onset</i>-Gruppe können definitionsgemäß alle Kinder vor dem Auftreten erster Symptome durch das NGS gefunden werden, wohingegen bei der <i>early onset</i>-Verlaufsformen nicht alle Neugeborenen vor dem Auftreten erster Symptome, aber zumeist noch in der Frühphase der Stoffwechselentgleisung gefunden werden können (siehe auch 2). Folgende Effekte auf den Verlauf der Erkrankung, das Überleben und die Prognose sind beschrieben: In einer prospektiven, europäischen Registerstudie konnte nachgewiesen werden, dass (cbl⁻) Patienten mit Identifizierung im NGS seltener eine Bewegungsstörung und eine motorische Entwicklungsstörung entwickelten als Patienten aus dem selektiven Screening (10% versus 39%, p=0,002; 7% versus 25%, p=0.008) (Heringer et al. 2016). Hajies et al. evaluierten vor Einführung des NGS in den Niederlanden die historischen Daten von 83 Patienten und fanden eine mäßige Risikoreduktion für Langzeitschäden durch die erste Stoffwechselkrisis (Haijes et al. 2020). Diese Daten entstammen allerdings von einer historischen Kohorte, ebenso wie die Studie von Dionisi-Vici et al. (Dionisi-Vici et al. 2006).

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
DGNS	PA/MMA klassisch: Reduktion perinatale Mortalität. Statistischer Trend z.B. Kardiale Symptomatik (Heringer 2016) MMA: Cbl-A, D Vermeidung aller Komplikationen möglich. Statistischer Trend re Entwicklung CNI (Heringer 2016)

9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Siehe Frage 8
DGNS	Ja (siehe oben)

10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf isolierte Methylmalonazidämie sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Abnahmezeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren ist der Parameter Propionylcarnitin (C3) der Primärparameter, der initial gemessen wird. Für die Beurteilung wird die Ratio C3/C2 (Propionylcarnitin/Acetylcarnitin) mit herangezogen. Die Differenzierung infolge von erhöhten C3 und/oder C3/C2 erfolgt über die Bestimmung von 3OH-PA, MMA und MCA in derselben Trockenblut-Probe mittels LC-MS/MS und idealerweise

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	am Folgetag der Erstmessung. Hochgradig auffällige Befunde, die eine sofortige Untersuchung des Kindes erfordern, werden unverzüglich telefonisch dem Einsender mitgeteilt. Die Reproduzierbarkeit (Interday-Präzision) liegt für den 1 st Tier-Parameter Propionyl-carnitin bei 11,7 % (Cut-off 5 Perzentile: 5,5 µmol/l). Für die 2 nd Tier-Parameter liegt die Reproduzierbarkeit (Interday Präzision) für Methylmalonsäure bei 9,3 % (Cut-off: 2,35 µmol/l), Methylzitat bei 6,9 % (Cut-off: 0,34 µmol/l) und für 3-Hydroxypropionsäure 3-OH-PA bei 14,3 % (Cut-off: 77,5 µmol/l)
DGNS	Die Quantifizierung von Propionylcarnitin und Methionin (siehe oben) mit der bereits angewendeten Methode der FIA-ESI-Tandem MS ist aktuelle die Methode der Wahl 2nd tier: Methylmalonsäure/3-OH-Propionat/MCA, Homocystein

11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Folgende mögliche (negativen) Folgen sind zu diskutieren: Falsch positive/Falsch negative Befunde: In der Heidelberger Pilotscreenings NGS 2025 findet sich in seit 2016 gescreenten Kohorte von 564.000 Neugeborenen (Stand Dezember 2022) eine Falsch-positiv-Rate von 0,006% (34 falsch-positive Fälle auf 564.000 untersuchte Neugeborene). Der positive prädiktive Wert betrug 0,25 bei 1 konfirmierten Fall auf 4 Verdachtsfälle. Bisher liegen im Heidelberger NGS-Zentrum keine Meldungen von falsch-negativen Befunden vor. Nicht-intendierte Befunde: Nicht-intendierte Befunde sind nicht zu erwarten. Belastungen der Eltern/Kinder durch Verdachts-befunde: Die Belastungen der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefunde sind gegeben. Die initiale Konfirmationsdiagnostik kann, wenn das Kind asymptomatisch ist, niederschwellig beim Kinderarzt oder der heimatnahen Kinderklinik heimatnah durchgeführt werden. Sie differenziert sicher zwischen betroffenen und nicht betroffenen Kindern. Die bestätigten Fälle müssen zur weiteren Diagnosesicherung, strukturierten Aufklärung, direkten Einleitung

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	einer spezifischen Therapie in einem spezialisierten pädiatrischen Stoffwechsellabor angebunden werden und profitieren von dieser Therapie. Falsch-positive Neugeborenen benötigen keine weiteren Kontrollen. Andere diagnostizierte Erkrankungen: Der Algorithmus für das NGS auf isolierte Methylmalonazidämien identifiziert aufgrund der gleichen Biomarker (C3 als 1st Tier mit Homocystein und Methylmalonsäure als 2nd Tier) auch Kinder mit Methylmalonazidämien, Vitamin B₁₂-Mangel und kombinierten Remethylierungsstörungen (Cobalamin <i>cblC</i>-; <i>cblD</i>-, <i>cblF</i>-, <i>cblJ</i>-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt). Ein Screening ist daher stets nur in Form eines gemeinsamen NGS Algorithmus (s. Gramer et al 2017, Gramer et al 2020) für Vitamin B₁₂-Mangel, Propionazidämie, Methylmalonazidurien und Homocystinurien sinnvoll. Abklärungsdiagnostik: Die Konfirmationsdiagnostik besteht aus einer ein-zeitigen Abnahme von Urin, sowie bei auffälligen Befunden in der nachfolgenden molekulargenetischen Sicherung. Als Risiken und negative Folgen ist eine Verunsicherung der Familie möglich. Allerdings sind das Risiko und der Aufwand für die Familien als gering einzuschätzen, und in der Abwägung wiegt der Nutzen des Screenings und der Konfirmation für die richtig positiv gescreenten Kinder deutlich.
DGNS	Falsch negative Befunde: gering, denkbar bei den Cbl-Defekten Falsch positive Befunde: minimiert durch 2nd-tier Analytik (< 0,05%) Nicht intendierte Befunde/Andere diagnostizierte Erkrankungen: evtl. Methylmalonyl-CoA-Epimerasemangel (extrem selten, non-disease) Cbl-C, -D, -F, J-Defekte falls man die nicht finden will. Belastung der Eltern: Unterscheidet sich nicht von anderen Screeningkrankheiten. weitgehend vermeidbar durch 2nd-tier Analytik. Abklärungsdiagnostik: Organische Säuren im Urin und Homocystein im Plasma

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die isolierten Methylmalonazidämien werden rezessiv vererbt, das heißt beide Eltern sind Anlageträger. Anlageträger sind aufgrund der Enzymaktivität der gesunden Anlage biochemisch und klinisch nicht auffällig.
DGNS	Ohne Anwendung molekulargenetischer Verfahren im Screening oder in der Konfirmationsdiagnostik werden keine Überträger identifiziert.

13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Eltern des Kindes haben nach der Kinderrichtlinie das Recht, das Neugeborenen-Screening abzulehnen. Es gibt bei der Abklärung auf Methylmalonazidurien durch das Neugeborenen-Screening keine medizinische Notwendigkeit, die Eltern zu untersuchen. Bei einer Bestätigung der Diagnose beim Kind kann weitere Diagnostik im Rahmen einer genetischen Beratung angeboten werden.
DGNS	[keine Angabe]

D. Bisheriger Standard/ alternative Interventionen

14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die isolierten Methylmalonazidurien liegt eine kürzlich aktualisierte, internationale Leitlinie zur Diagnostik und Therapie vor (Baumgartner et al. 2014 und Forny et al. 2021). Ausgangspunkt der Diagnosestellung im Rahmen des selektiven Screenings ist eine charakteristische Konstellation von Symptomen und Laborveränderungen (Baumgartner et al. 2014). Die Laborkonstellation umfasst: eine metabolische Azidose (mit erhöhter Anionenlücke), eine

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Laktatämie und eine Hyperammonämie Die Differentialdiagnose ist breit und umfasst auch häufigere Erkrankungen (Baumgartner et al. 2014 und Forny et al. 2021). Die Diagnostik umfasst neben der Untersuchung eines Acylcarnitinprofils (ergibt ein erhöhtes Propionylcarnitin C3 und erhöhte Verhältnisse von C3/C0 und C3/C2), die Untersuchung der organischen Säuren im Urin (erhöhte Konzentrationen von Methylmalonsäure, Methylzitat und 3-OH-Propionsäure) und Untersuchung des <i>MMUT</i>-, <i>MMAA</i>-, und <i>MMAB</i>-Gens zur genetischen Konfirmation. Außerdem sollte das Ansprechen auf Hydroxycobalamin nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt werden (Baumgartner et al. 2014)
DGNS	Biochemische Diagnostik bei symptomatisch auffälligen Personen:

15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die isolierten Methylmalonazidurien liegt eine internationale Leitlinie (inzwischen in 1. Revision) zur Diagnostik und Therapie vor (Baumgartner et al. 2014 und Forny et al. 2021). Die Standardtherapie der Methylmalonazidurie besteht aus einer speziellen Diät und Pharmakotherapie mit L-Carnitin. Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für metabolische Entgleisungen (z.B. bei Infekten, Operationen) gelten. Die Supplementation mit Hydroxycobalamin hat für responsive Patienten eine besondere Bedeutung und sollte nach einem standardisierten Protokoll überprüft werden (Baumgartner et al. 2014). In den letzten Jahren wird die Lebertransplantation bzw. die kombinierte Leber-Nieren-Transplantation zunehmend als Therapieoption diskutiert (Yap et al. 2020; Dello Strogolo et al. 2022; Molema et al. 2021; Sen et al. 2022), außerdem gibt es Ansätze zu einer mRNA-Therapie (ClinicalTrials.gov ID NCT04899310 NCT05295433) und einer Genersatztherapie (ClinicalTrials.gov ID NCT04581785).
DGNS	Vitamingaben Medizinische Ernährungstherapie

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B₁₂-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Medikamentöse Therapie (Carnitin u.a.)

16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es treten keine nicht-intendierten Befunde auf. Die diagnostische Abklärung kann zur Diagnose eines neonatalen Vitamin B ₁₂ -Mangels führen, welcher kurativ mit Vitamin B ₁₂ per os behandelt werden kann und eine screeningwürdige Erkrankung darstellt. Der neonatale Vitamin B ₁₂ -Mangel wird im Rahmen dieses Bewertungsverfahrens ebenfalls evaluiert.
DGNS	Vitamingaben Medizinische Ernährungstherapie Medikamentöse Therapie (Betain, Carnitin)

17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Gemäß der internationalen Leitlinie (Forny et al. 2021) ist die Untersuchung der organischen Säuren im Urin die entscheidende Untersuchung um Krankheiten, die zu einer erhöhten Konzentration von Propionylcarnitin C3 führen, voneinander abzugrenzen. Es zeigt sich bei Patienten mit isolierten Methylmalonazidurien ein charakteristisches Muster der Metabolite mit massiv erhöhten Konzentrationen von Methylmalonsäure, 3-Hydroxy-Propionsäure und Methylzitat im Urin. Da es sich bei der Untersuchung der organischen Säuren im Urin um eine semi-quantitative Methode handelt, können keine Cut-off-Werte angegeben werden. Die molekulargenetische Untersuchung des <i>MMUT</i> -

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	, <i>MMAA</i> - und <i>MMAB</i> -Gens wird außerdem zur Diagnosekonfirmation empfohlen.
DGNS	Aminosäuren im Plasma: altersspezifische Referenzwerte t-Homocystein im Serum: altersspezifische Referenzwerte Organische Säuren im Urin: altersspezifische Referenzwerte bzw. qualitativer Nachweis von Metaboliten

18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	In der internationalen Leitlinie wird die Untersuchung der organischen Säuren im Urin mit dem höchsten Empfehlungsgrad empfohlen (Forny et al. 2021)
DGNS	Siehe 17: Alle Verfahren sind standardisiert

E. Outcomes

19. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf isolierte Methylmalonazidämien ermöglicht eine Identifizierung der Kinder bereits asymptomatisch oder früh symptomatisch auch bei <i>early onset</i> -Verlaufsformen. So können betroffene Kinder früh einer spezifischen metabolischen Therapie und der regelmäßigen interdisziplinären Betreuung in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum zugeführt werden, insbesondere sollen schwerwiegende Komplikationen der ersten Entgleisung verhindert werden (Heringer et al. 2016; Haijes et al. 2020, Dionisi-Vici et al. 2006).

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Inwiefern das Auftreten von Langzeit-komplikationen durch die metabolische Therapie bzw. eine frühe Leber-Transplantation reduziert oder verzögert und die Lebensqualität angehoben werden kann (Bösch et al. 2022), muss anhand größerer internationaler Kohorten strukturiert untersucht werden. Zusätzlich bleibt Familien früh diagnostizierter Kinder die Belastung einer langen diagnostischen Odyssee erspart.
DGNS	Mortalität, Morbidität reduziert, Lebensqualität

20. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	In der internationalen Leitlinie ist ein detailliertes Monitoring für Patienten mit Methylmalonazidurie empfohlen (Baumgartner et al. 2014; Forny et al. 2021). Es umfasst: Stoffwechselfparameter, Überwachung der Diät und des Ernährungsstatus und die gezielte Suche nach Langzeitkomplikationen. Zur Erhebung der Health related quality of life haben Zeltner et al. einen spezifischen Fragebogen entwickelt und erste Ergebnisse publiziert (Zeltner et al. 2017; Bösch et al. 2022)
DGNS	Siehe E-IMD Register Intellektuelle Entwicklung: IQ/EQ-Tests Anzahl metabolischer Krisen/Krankenhausaufenthalte Prüfung Nierenfunktion QoL-Fragebögen (PedsQL, KINDL, krankheitsspezifisch Zeltner 2016))

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

F. Wirtschaftlichkeit

21. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund des analytischen Setups ist die Einzelbetrachtung der Methylmalonazidurien isoliert ohne die im Two Tier-Screeningalgorithmus (Gramer et al 2017, Gramer et al 2020) ebenfalls integrierten Zielerkrankungen Homocystinurien, Propionazidämie und den Vitamin B ₁₂ -Mangel nicht möglich. Diese Einschätzung wird auch von anderen Screening-Pilotprojekten geteilt (Pajares et al. 2021). Die Kosten des kombinierten Screenings auf Vitamin B ₁₂ -Mangel, Homocystinurien, Propionazidämie und Methylmalonazidurien (Gramer et al 2017; Gramer et al 2020) belaufen sich auf 11,00 € pro Probe.
DGNS	Tandem-MS primär: Keine nennenswerten Zusatzkosten. 2nd tier: Tandem-MS MMA/Propionylcarnitin: 30€/Probe

G. QS-Maßnahmen

22. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja, bezogen auf die Inzidenz der Krankheit sind genügend Stoffwechselzentren (Labore und Behandlungszentren) in Deutschland vorhanden, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen. Für Patienten mit isolierten Methylmalonazidämien bestehen bezogen auf die Inzidenz der Krankheiten genügend Stoffwechselzentren in Deutschland, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen und um die Patienten langfristig kompetent zu betreuen.
DGNS	ja

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

23. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für den hier eingesetzten 1 st Tier und den 2 nd Tier kommen solche Vorgaben in Betracht, die allgemein für säulenbasierte LC-MS/MS-basierte Methoden gelten, d.h. ISO 15189, RiliBÄK, Eurachem; Validierung eines In-House-Verfahrens; Akkreditierung nach DIN/EN/ISO 15189, MTA, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Stoffwechsel-spezialist.
DGNS	Entsprechen denen des bisherigen Neugeborenen Screenings DIN EN-ISO 15189 und RILIBÄK

24. Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf isolierte Methylmalonazidurien sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Die veröffentlichten Studien belegen, dass eine Frühdiagnose und frühe Behandlung die Symptomatik der isolierten Methylmalonazidurien abmildern und damit die Morbidität verbessern können. Abnahmezeitraum und -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren sind die geeigneten Parameter Propionylcarnitin C3 und die C3/C2-Ratio. Bei auffälligen Befunden folgt die Bestimmung von Methylmalonsäure, Methylzitat und 3-OH-Propionsäure aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020).
DGNS	Redundant, siehe oben

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

H. Sonstige Aspekte

25. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2 nd Tier-Methoden bestimmt werden sollen, sind für diese LC-MS/MS- Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensitiver als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden (Monostori et al. 2017). Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin B ₁₂ -Mangel, den Remethylierungsstörungen, den Methylmalonazidurien und der Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2 nd Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom ist ein solches System geeignet.
DGNS	Ausreichende Kapazität Tandem-MS-Geräte für Second tier Testung Analytische Kompetenz für Herstellung und Betrieb LDT (im Fall der Nichtverfügbarkeit von CE-IVD Diagnostika)

26. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf isolierte Methylmalonazidurien ist im kombinierten Screeningalgorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) möglich und praktikabel. Zur Bestätigungsdiagnostik und die Therapie der isolierten Methylmalonazidurien liegen internationale evidenzbasierte Empfehlungen in revidierter Fassung vor (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). In der Kombination der frühen Identifizierung durch das NGS, der Abklärungsdiagnostik und der empfohlenen Therapie ist für die betroffenen Menschen eine Vermeidung oder Verminderung der klinischen Symptomatik möglich (Heringer et al. 2016, Haijes et al. 2020, Dionisi-Vici et al. 2006, Weiss et al. 2020). Daten aus prospektiven Studien stehen für den Langzeitverlauf auf Grund der Seltenheit der Erkrankung und der kurzen Beobachtungszeiträume seit Einführung von Neugeborenen-Screeningprogrammen in anderen europäischen Ländern und im Rahmen von Pilotprojekten noch nicht zur Verfügung.
DGNS	Forny et al. Guidelines

27. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja. Es gibt derzeit laufende Studien in Deutschland: 1-3: Es gibt an den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg NGS-Pilotprojekte, die auch das Screening auf neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel erfassen. Eine gemeinsame Publikation der Ergebnisse dieser Pilot-Panel wird in 2023 erwartet. 4: Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen (NGS 2025, Studienleiter Prof. Kölker), die auch den neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel einschließt. Aus dieser Studie sind bereits die ersten Daten zum Outcome der im NGS identifizierten Kinder mit Vitamin B₁₂-Mangel hervorgegangen (Mütze et al. 2021). Eine weitere Auswertung der Entwicklung der Kinder nach Identifizierung im Pilotpanel befindet sich gerade in der statistischen Auswertung und wird zeitnah publiziert (Reischl-Hajiabadi/Mütze et Kölker 2023 in Vorbereitung) 5–6: Zusätzlich gibt es zwei bedeutende europäisch initiierte internationale Beobachtungsstudien mit Beteiligung vieler deutscher Stoffwechselzentren: – European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD; https://www.e-imd.org; Koordinator: Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Universität Heidelberg): Diese internationale Beobachtungsstudie umfasst bereits 1616 Patienten (davon 214 mit isolierten Methylmalonazidurien; Stand Januar 2023). Aus der E-IMD-Forschungsgruppe sind in diesem Feld bedeutende Arbeiten hervorgegangen, die auch in dieser Stellungnahme zitiert wurden, u. a. Heringer et al. 2016, Baumgartner et al. 2014. – Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders (U-IMD; https://u-imd.org; Koordinator Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Universität Heidelberg): Diese internationale Beobachtungsstudie ist das Patientenregister des Europäischen Referenznetzwerkes für angeborene Stoffwechselerkrankungen (MetabERN; https://metab.ern-net.eu/) und umfasst alle angeborenen Stoffwechsel-erkrankungen. Bislang sind 2837 Patienten (davon 47 mit isolierten Methylmalonazidurien) eingeschlossen (Stand Januar 2023).
DGNS	Ja (Hannover, Heidelberg, München)

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

28. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Zusammengefasst ist das Screening auf isolierte Methylmalonazidurien sehr gut in das biochemisch basierte NGS zu integrieren. Die vorhandenen Algorithmen erlauben eine hohe Sensitivität und Spezifität. Diese Erkrankung sollte immer gemeinsam mit den weiteren Zielerkrankungen neonataler Vitamin B₁₂-Mangel, Homocystinurien und isolierten und kombinierten Methylmalonazidurien erfasst werden. Patienten mit all diesen Erkrankungen werden bei einem Screening gleichermaßen erfasst, sodass ein Ausblenden der Diagnosen in der Phase der Screeninguntersuchung gar nicht möglich ist. Auch die Kosten verändern sich nicht. Schließlich sind alle erfassten Erkrankungen bzw. Diagnosen lebensentscheidend und nach einer frühen Diagnostik im NGS durch Therapien positiv beeinflussbar bzw. sogar vermeidbar. Die Gesamthäufigkeit der so gefundenen Erkrankung beträgt nach den Ergebnissen des Heidelberger Screeningprojektes NGS 2025 1:3.377 Neugeborene.
DGNS	Das Screening MMA/PA ist unvermeidlich, wenn der Vitamin-B12-Mangel (nutritiv) nach dem vorgeschlagenen Algorithmus nach Gramer gefunden werden soll. Eine Nicht-Mitteilung von PA oder MMA, weil nicht intendiert ist aufgrund des ethischen Dilemmas für die befundenen Ärzte nicht umsetzbar Die Einführung von zwei second tier Methoden für Methylmalonsäure/3-OH-Propionat/MCA sowie Homocystein steigert die Gefahr, dass nicht genügend Probenmaterial im Erstscreening verfügbar ist. Eine sofortige Kontrollanforderung würde bei der Verdachtsdiagnose MMA/PA immer zu einer Hospitalisierung führen.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

IV. Literaturlisten

a. Literaturliste von DGKI

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Baumgartner MR; Hörster F; Dionisi-Vici C; Haliloglu G; Karall D; Chapman KA; Huemer M; Hochuli M; Assoun M; Ballhausen D; Burlina A; Fowler B; Grünert SC; Grünewald S; Honzik T; Merinero B; Pérez-Cerdá C; Scholl-Bürgi S; Skovby F; Wijburg F; MacDonald A; Martinelli D; Sass JO; Valayannopoulos V; Chakrapani A
	TI:	Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 2/9 (130) / 2014
2	AU:	Dionisi-Vici C; Deodato F; Röschinger W; Rhead W; Wilcken B
	TI:	'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry
	SO:	J Inherit Metab Dis / 29/2-3 (383-9) / 2006
3	AU:	Forny P; Hörster F; Ballhausen D; Chakrapani A; Chapman KA; Dionisi-Vici C; Dixon M; Grünert SC; Grünewald S; Haliloglu G; Hochuli M; Honzik T; Karall D; Martinelli D; Molema F; Sass JO; Scholl-Bürgi S; Tal G; Williams M; Huemer M; Baumgartner MR
	TI:	Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (566-592) / 2021
4	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
5	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
6	AU:	Haijes HA; Molema F; Langeveld M; Janssen MC; Bosch AM; van Spronsen F; Mulder MF; Verhoeven-Duif NM; Jans JJM; van der

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		Ploeg AT; Wagenmakers MA; Rubio-Gozalbo ME; Brouwers MCGJ; de Vries MC; Langendonk JG; Williams M; van Hasselt PM
	TI:	Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: what to aim, expect, and evaluate from newborn screening?
	SO:	Inherit Metab Dis / 43/3 (424-437) / 2020
7	AU:	Heringer J; Valayannopoulos V; Lund AM; Wijburg FA; Freisinger P; Barić I; Baumgartner MR; Burgard P; Burlina AB; Chapman KA; I Saladelafont EC; Karall D; Mühlhausen C; Riches V; Schiff M; Sykut-Cegielska J; Walter JH; Zeman J; Chabrol B; Kölker S
	TI:	Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / 39/3 (341-353) / 2016
8	AU:	Hörster F; Baumgartner MR; Viardot C; Suormala T; Burgard P; Fowler B; Hoffmann GF; Garbade SF; Kölker S; Baumgartner ER
	TI:	Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB)
	SO:	Pediatr Res / 62/2 (225-30) / 2007
9	AU:	Hörster F; Tuncel AT; Gleich F; Plessl T; Froese SD; Garbade SF; Kölker S; Baumgartner MR; Additional Contributors from E-IMD
	TI:	Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cblA and mut
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/1 (193-214) / 2021
10	AU:	Hörster F; Garbade SF; Zwickler T; Aydin HI; Bodamer OA; Burlina AB; Das AM; De Klerk JBC; Dionisi-Vici C; Geb S; Gökçay G; Guffon N; Maier EM; Morava E; Walter JH; Schwahn B; Wijburg FA; Lindner M; Grünewald S; Baumgartner MR; Kölker S
	TI:	Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters
	SO:	Inherit Metab Dis / 32/5 (630) / 2009
11	AU:	Kölker S; Garcia-Cazorla A; Valayannopoulos V; Lund AM; Burlina AB; Sykut-Cegielska J; Wijburg FA; Teles EL; Zeman J; Dionisi-Vici C; Barić I; Karall D; Augoustides-Savvopoulou P; Aksglaede L; Arnoux JB; Avram P; Baumgartner MR; Blasco-Alonso J; Chabrol B; Chakrapani A; Chapman K; I Saladelafont EC; Couce ML; de Meirleir L; Dobbelaere D; Dvorakova V; Furlan F; Gleich F; Gradowska W; Grünewald S; Jalan A; Häberle J; Haege G;

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		Lachmann R; Laemmle A; Langereis E; de Lonlay P; Martinelli D; Matsumoto S; Mühlhausen C; de Baulny HO; Orteiz C; Peña-Quintana L; Ramadža DP; Rodrigues E; Scholl-Bürgi S; Sokal E; Staufner C; Summar ML; Thompson N; Vara R; Pinera IV; Walter JH; Williams M; Burgard P
	TI:	The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1041-57) / 2015
12	AU:	Martín-Rivada Á; Cambra Conejero A; Martín-Hernández E; Moráis López A; Bélanger-Quintana A; Cañedo Villarroja E; Quijada-Fraile P; Bellusci M; Chumillas Calzada S; Bergua Martínez A; Stanescu S; Martínez-Pardo Casanova M; Ruíz-Sala P; Ugarte M; Pérez González B; Pedrón-Giner C
	TI:	Newborn screening for propionic, methylmalonic acidemia and vitamin B12 deficiency. Analysis of 588,793 newborns
	SO:	J Pediatr Endocrinol Metab / 35/10 (1223-1231) / 2022
13	AU:	Monostori P; Klink G; Richter S; Baráth Á; Fingerhut R; Baumgartner MR; Kölker S; Hoffmann GF; Gramer G; Okun JG
	TI:	Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: Second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders
	SO:	PLoS One / 12/9 (e0184897) / 2017
14	AU:	Pajares S; Arranz JA; Ormazabal A; Del Toro M; García-Cazorla Á; Navarro-Sastre A; López RM; Meavilla SM; de Los Santos MM; García-Volpe C; de Aledo-Castillo JMG; Argudo A; Marín JL; Carnicer C; Artuch R; Tort F; Gort L; Fernández R; García-Villoria J; Ribes A
	TI:	Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B12 related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 16/1 (195) / 2021
15	AU:	Weiss KJ; Röschinger W; Blessing H; Lotz-Havla AS; Schiergens KA; Maier EM
	TI:	Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million Dried Blood Spots
	SO:	Ann Nutr Metab / 76/4 (268-276) / 2020

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
16	AU:	Zeltner NA; Baumgartner MR; Bondarenko A; Ensenaer R; Karall D; Kölker S; Mühlhausen C; Scholl-Bürgi S; Thimm E; Quitmann J; Burgard P; Landolt MA; Huemer M
	TI:	Development and Psychometric Evaluation of the MetabQoL 1.0: A Quality of Life Questionnaire for Paediatric Patients with Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism
	SO:	JIMD Rep / 37 (27-35) / 2017
	AU:	Dello Strologo L; Spada M; Vici CD; Atti MCD; Rheault M; Bjerre AK; Boyer O; Calvo PL; D'Antiga L; Harshman LA; Hörster F; Kölker S; Jahnukainen T; Knops N; Krug P; Krupka K; Lee A; Levtchenko E; Marks SD; Stojanovic J; Martelli L; Mazariegos G; Montini G; Shenoy M; Sidhu S; Spada M; Tangeras T; Testa S; Vijay S; Wac K; Wennberg L; Concepcion W; Garbade SF, Tönshoff B
	TI:	Renal outcome and plasma methylmalonic acid levels after isolated or combined liver or kidney transplantation in patients with methylmalonic acidemia: A multicenter analysis
	SO:	Mol Genet Metab / 137/3 (265-272) / 2022
	AU:	Molema F; Martinelli D; Hörster F; Kölker S; Tangeraas T; de Koning B; Dionisi-Vici C; Williams M; additional individual contributors of MetabERN
	TI:	Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (593-605) / 2021
	AU:	Sen K; Burrage LC; Chapman KA; Ginevic I; Mazariegos GV; Graham BH; ACMG Therapeutics Committee
	TI:	Solid organ transplantation in methylmalonic acidemia and propionic acidemia: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)
	SO:	Genet Med / 15:100337 / 2022
	AU:	Bösch F; Landolt MA; Baumgartner MR; Fernandez S; Forny P; Gautschi M; Grünert SC; Häberle J; Horvath C; Karall D; Lampis D; Rohrbach M; Scholl-Bürgi S; Szinnai G; Huemer M
	TI:	Caregiver burden, and parents' perception of disease severity determine health-related quality of life in paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism
	SO:	Mol Genet Metab Rep / 31:100876 / 2022

b. Literaturliste von DGNS

1. Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice Rebecca Keller, Petr Chrastina, Markéta Pavlíková, Sofia Gouveia, Antonia Ribes, Stefan Kölker, Henk J. Blom, Matthias R. Baumgartner, Josef Bártl, Carlo Dionisi-Vici, Florian Gleich...J Inherit Metab Dis (2015) 38:1007–1019
2. Vitamin B12 Deficiency in Newborns and their Mothers—Novel Approaches to Early Detection, Treatment and Prevention of a Global Health Issue* Current Medical Science 0(5):801-809,2020
3. Leukoencephalopathies Associated with Disorders of Cobalamin and Folate Metabolism. DOI [http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0032-1306389](http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1306389).
4. Grünert SC, Müllerleile S, de Silva L, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. J Inherit Metab Dis 2012;35(1):41-49. 10.1007/s10545-011-9419-0.
5. Comparison of methods of initial ascertainment in 58 cases of propionic acidemia enrolled in the inborn errors of metabolism information system reveals significant differences in time to evaluation and symptoms at presentation. McCrory NM, Edick MJ, Ahmad A, et al.J Pediatr 2017;180:200-205
6. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionicacidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluatefrom newborn screening?
7. Hanneke A. Haijes , Femke Molema, Mirjam Langeveld, Mirian C. Janssen, Annet M. Bosch, Francjan van Spronsen, Margot F. Mulder, Nanda M. Verhoeven-Duif, Judith J.M. Jans, Ans T. van der Ploeg, Margreet A. Wagenmakers, M. Estela Rubio-Gozalbo, Martijn C. G. J. Brouwers, Maaïke C. de Vries, Janneke G. Langendonk, Monique Williams, and Peter M. van Hasselt. J Inherit Metab Dis. 2020 May; 43(3): 424–437. Published online 2019 Dec 22. doi: 10.1002/jimd.12193
8. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. J Inherit Metab Dis. 2021 May; 44(3): 566–592.



Abteilung Fachberatung Medizin
Team Informationsmanagement

**Literatur aus Einschätzungen:
Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:
Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels**

AG Kinderrichtlinien

bearbeitet von:

Datum:

21.02.2023

Die Literaturliste beinhaltet 26 Referenzen:

Einschätzende:

- **DGKJ** – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann
- **DGNS** – Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Bjorke-Monsen AL, Torsvik I, Saetran H, Markestad T, Ueland PM. Common metabolic profile in infants indicating impaired cobalamin status responds to cobalamin supplementation. *Pediatrics* 2008;122(1):83-91.

Einschätzer:

DGKJ

Chittaranjan Y. Vitamin B12: an intergenerational story. In: Michaelsen K, Neufeld L, Prentice A (Eds). *Global landscape of nutrition challenges in infants and children. 93rd Nestlé Nutrition Institute workshop, Kolkata, March 2019. Basel: Karger; 2020. S. 91-102. (Nestlé Nutrition Workshop; Band 93).*

Einschätzer:

DGNS

Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. *Biomed Res Int* 2021;2021:6652231.

Einschätzer:

DGNJ

DGNS

Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr* 1992;121(5 Pt 1):710-714.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Abdoh G, Ben-Omran T, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B(12) deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany. *World J Pediatr* 2017;13(2):136-143.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mutze U, et al. Newborn screening for vitamin B(12) deficiency in Germany-strategies, results, and public health implications. *J Pediatr* 2020;216:165-172.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Okun JG, et al. High incidence of maternal vitamin B(12) deficiency detected by newborn screening: first results from a study for the evaluation of 26 additional target disorders for the German newborn screening panel. *World J Pediatr* 2018;14(5):470-481.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Gramer G, Hoffmann GF. Vitamin B(12) deficiency in newborns and their mothers-novel approaches to early detection, treatment and prevention of a global health issue. *Curr Med Sci* 2020;40(5):801-809.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Hoffmann GF. Vitamin-B12-Mangel im Neugeborenen- und Säuglingsalter – Ursachen, Früherkennung, Diagnostik und Vorstellung eines primär oralen Behandlungsschemas. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 02.09.2020 [Epub ahead of print].

Einschätzer:

DGKJ

Hannibal L, Lysne V, Bjorke-Monsen AL, Behringer S, Grunert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci* 2016;3:27.

Einschätzer:

DGKJ

Held PK, Singh E, Scott Schwoerer J. Screening for methylmalonic and propionic acidemia: clinical outcomes and follow-up recommendations. *Int J Neonatal Screen* 2022;8(1):13.

Einschätzer:

DGKJ

Herrmann W, Geisel J. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B-12 status. *Clin Chim Acta* 2002;326(1-2):47-59.

Einschätzer:

DGNS

Herrmann W, Obeid R. Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105(40):680-685.

Einschätzer:

DGNS

Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):21-48.

Einschätzer:

DGKJ

Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1007-1019.

Einschätzer:

DGKJ

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Irevall T, Axelsson I, Naumburg E. B12 deficiency is common in infants and is accompanied by serious neurological symptoms. *Acta Paediatr* 2017;106(1):101-104.

Einschätzer:

DGKJ

Jain R, Singh A, Mittal M, Talukdar B. Vitamin B12 deficiency in children: a treatable cause of neurodevelopmental delay. *J Child Neurol* 2015;30(5):641-643.

Einschätzer:

DGKJ

Ljungblad UW, Lindberg M, Eklund EA, Saeves I, Sagredo C, Bjorke-Monsen AL, et al. A retrospective evaluation of the predictive value of newborn screening for vitamin B12 deficiency in symptomatic infants below 1 year of age. *Int J Neonatal Screen* 2022;8(4):66.

Einschätzer:

DGKJ

Mütze U, Syrbe S, Kölker S. Vitamin B12-Mangel im ersten Lebensjahr. In: Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED). In: Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz (Eds). ESPED - Jahresbericht 2021. Mainz: JGU Universitätsmedizin; 2021. S. 35-36.

Einschätzer:

DGKJ

Mütze U, Walter M, Keller M, Gramer G, Garbade SF, Gleich F, et al. Health outcomes of infants with vitamin B(12) deficiency identified by newborn screening and early treated. *J Pediatr* 2021;235:42-48.

Einschätzer:

DGKJ

Pajares S, Arranz JA, Ormazabal A, Del Toro M, Garcia-Cazorla A, Navarro-Sastre A, et al. Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B(12) related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):195.

Einschätzer:

DGKJ

Reischl-Hajjabadi AT, Garbade SF, Feyh P, Weiss KH, Mutze U, Kolker S, et al. Maternal vitamin B(12) deficiency detected by newborn screening-evaluation of causes and characteristics. *Nutrients* 2022;14(18):3767.

Einschätzer:

DGKJ

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Röschinger W, Sonnschein S, Schuhmann E, Nennstiel-Ratzel U, Roscher AA, Olgemöller B. Neue Zielerkrankungen im Neugeborenenenscreening: Empfehlungen aus einem Pilotprojekt. Monatsschrift Kinderheilkunde 2015;163(2):142–149.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Ströhle A, Richter M, Gonzalez-Gross M, Neuhäuser-Berthold M, Wagner KH, Leschik-Bonnet E, et al. The revised D-A-CH-reference values for the intake of vitamin B(12) : prevention of deficiency and beyond. Mol Nutr Food Res 2019;63(6):e1801178.

Einschätzer:

DGKJ

Universitätsklinikum Heidelberg. Evaluation einer Erweiterung des Neugeborenenenscreenings um 28 zusätzliche Zielkrankheiten (NGS2025) [online]. DRKS00025324. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 01.10.2021. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00025324>.

Einschätzer:

DGKJ

Yilmaz S, Serdaroglu G, Tekgul H, Gokben S. Different neurologic aspects of nutritional B12 deficiency in infancy. J Child Neurol 2016;31(5):565-568.

Einschätzer:

DGKJ



Abteilung Fachberatung Medizin
Team Informationsmanagement

**Literatur aus Einschätzungen:
Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:
Früherkennung einer Homocystinurie**

AG Kinderrichtlinien

bearbeitet von:

Datum:

21.02.2023

Die Literaturliste beinhaltet 17 Referenzen:

Einschätzende:

- **DGKJ** – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann
- **DGNS** – Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening

Al-Dewik N, Ali A, Mahmoud Y, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(5):818-830.

Einschätzer:

DGKJ

Alsharhan H, Ahmed AA, Ali NM, Alahmad A, Albash B, Elshafie RM, et al. Early diagnosis of classic homocystinuria in Kuwait through newborn screening: a 6-year experience. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(3):56.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Abdoh G, Ben-Omran T, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B(12) deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany. *World J Pediatr* 2017;13(2):136-143.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mutze U, et al. Newborn screening for vitamin B(12) deficiency in Germany-strategies, results, and public health implications. *J Pediatr* 2020;216:165-172.

Einschätzer:

DGKJ

Huemer M, Baumgartner MR. The clinical presentation of cobalamin-related disorders: from acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(4):686-705.

Einschätzer:

DGKJ

Huemer M, Burer C, Jesina P, Kozich V, Landolt MA, Suormala T, et al. Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cbIE or cbIG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(5):957-967.

Einschätzer:

DGKJ

Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):21-48.

Einschätzer:

DGKJ

Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. J Inherit Metab Dis 2015;38(6):1007-1019.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Keller R, Chrastina P, Pavlikova M, Gouveia S, Ribes A, Kolker S, et al. Newborn screening for homocystinurias: recent recommendations versus current practice. J Inherit Metab Dis 2019;42(1):128-139.

Einschätzer:

DGNS

Kozich V, Sokolova J, Morris AAM, Pavlikova M, Gleich F, Kolker S, et al. Cystathionine beta-synthase deficiency in the E-HOD registry-part I: pyridoxine responsiveness as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis. J Inherit Metab Dis 2021;44(3):677-692.

Einschätzer:

DGKJ

Morris AA, Kozich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis 2017;40(1):49-74.

Einschätzer:

DGKJ

Mütze U, Gleich F, Garbade SF, Plisson C, Aldamiz-Echevarria L, Arrieta F, et al. Postauthorization safety study of betaine anhydrous. J Inherit Metab Dis 2022;45(4):719-733.

Einschätzer:

DGKJ

Okun JG, Gan-Schreier H, Ben-Omran T, Schmidt KV, Fang-Hoffmann J, Gramer G, et al. Newborn screening for vitamin B(6) non-responsive classical homocystinuria: systematical evaluation of a two-tier strategy. JIMD Rep 2017;32:87-94.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Pajares S, Arranz JA, Ormazabal A, Del Toro M, Garcia-Cazorla A, Navarro-Sastre A, et al. Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B(12) related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):195.

Einschätzer:

DGKJ

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Peterschmitt MJ, Simmons JR, Levy HL. Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria. N Engl J Med 1999;341(21):1572-1576.

Einschätzer:

DGKJ

Universitätsklinikum Heidelberg. Evaluation einer Erweiterung des Neugeborenen Screenings um 28 zusätzliche Zielkrankheiten (NGS2025) [online]. DRKS00025324. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 01.10.2021. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00025324>.

Einschätzer:

DGKJ

Yverneau M, Leroux S, Imbard A, Gleich F, Arion A, Moreau C, et al. Influence of early identification and therapy on long-term outcomes in early-onset MTHFR deficiency. J Inherit Metab Dis 2022;45(4):848-861.

Einschätzer:

DGKJ



Abteilung Fachberatung Medizin
Team Informationsmanagement

**Literatur aus Einschätzungen:
Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:
Früherkennung einer Propionazidämie**

AG Kinderrichtlinien

bearbeitet von:

Datum:

21.02.2023

Die Literaturliste beinhaltet 24 Referenzen:

Einschätzende:

- **DGKJ** – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann
- **DGNS** – Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (EIMD) [online]. Lille (FRA): EIMD. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://www.e-imd.org/>.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Unified Registry for Inherited Metabolic Disorders (UIMD) [online]. European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN). [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://u-imd.org/>.

Einschätzer:

DGKJ

Baumgartner MR, Horster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis 2014;9:130.

Einschätzer:

DGKJ

Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. Classical organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis 2006;29(2-3):383-389.

Einschätzer:

DGKJ

Forny P, Horster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: first revision. J Inherit Metab Dis 2021;44(3):566-592.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Gramer G, Abdoh G, Ben-Omran T, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B(12) deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany. World J Pediatr 2017;13(2):136-143.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klink G, Monostori P, Mutze U, et al. Newborn screening for vitamin B(12) deficiency in Germany-strategies, results, and public health implications. J Pediatr 2020;216:165-172.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Hoffmann GF. Vitamin B(12) deficiency in newborns and their mothers-novel approaches to early detection, treatment and prevention of a global health issue. *Curr Med Sci* 2020;40(5):801-809.

Einschätzer:

DGNS

Grünert SC, Mullerleile S, de Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(1):41-49.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Haijes HA, Molema F, Langeveld M, Janssen MC, Bosch AM, van Spronsen F, et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *J Inherit Metab Dis* 2020;43(3):424-437.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Baric I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(3):341-353.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1007-1019.

Einschätzer:

DGNS

Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1041-1057.

Einschätzer:

DGKJ

McCrory NM, Edick MJ, Ahmad A, Lipinski S, Scott Schwoerer JA, Zhai S, et al. Comparison of methods of initial ascertainment in 58 cases of propionic acidemia enrolled in the inborn errors of metabolism information system reveals significant differences in time to evaluation and symptoms at presentation. *J Pediatr* 2017;180:200-205.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Monostori P, Klinke G, Richter S, Barath A, Fingerhut R, Baumgartner MR, et al.

Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders. PLoS One 2017;12(9):e0184897.

Einschätzer:

DGKJ

Mütze U, Walter M, Keller M, Gramer G, Garbade SF, Gleich F, et al. Health outcomes of infants with vitamin B(12) deficiency identified by newborn screening and early treated. J Pediatr 2021;235:42-48.

Einschätzer:

DGKJ

Pajares S, Arranz JA, Ormazabal A, Del Toro M, Garcia-Cazorla A, Navarro-Sastre A, et al. Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B(12) related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):195.

Einschätzer:

DGKJ

Universitätsklinikum Heidelberg. Evaluation einer Erweiterung des Neugeborenen Screenings um 28 zusätzliche Zielkrankheiten (NGS2025) [online]. DRKS00025324. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 01.10.2021. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00025324>.

Einschätzer:

DGKJ

Wilcken B. Leukoencephalopathies associated with disorders of cobalamin and folate metabolism. Semin Neurol 2012;32(1):68-74.

Einschätzer:

DGNS

Wongkittichote P, Ah Mew N, Chapman KA. Propionyl-CoA carboxylase - a review. Mol Genet Metab 2017;122(4):145-152.

Einschätzer:

DGKJ

Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation outcomes in patients with PA or MMA: a review of the literature. Adv Ther 2020;37(5):1866-1896.

Einschätzer:

DGKJ

Yorifuji T, Kawai M, Muroi J, Mamada M, Kurokawa K, Shigematsu Y, et al. Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications. Hum Genet 2002;111(2):161-165.

Einschätzer:

DGKJ

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Zeltner NA, Baumgartner MR, Bondarenko A, Ensenuer R, Karall D, Kolker S, et al.

Development and psychometric evaluation of the MetabQoL 1.0: a quality of life questionnaire for paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism. JIMD Rep 2017;37:27-35.

Einschätzer:

DGKJ

Zeltner NA, Landolt MA, Baumgartner MR, Lageder S, Quitmann J, Sommer R, et al. Living with intoxication-type inborn errors of metabolism: a qualitative analysis of interviews with paediatric patients and their parents. JIMD Rep 2017;31:1-9.

Einschätzer:

DGNS



Abteilung Fachberatung Medizin
Team Informationsmanagement

**Literatur aus Einschätzungen:
Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:
Früherkennung einer Methylmalonazidurie**

AG Kinderrichtlinien

bearbeitet von:

Datum:

21.02.2023

Die Literaturliste beinhaltet 33 Referenzen:

Einschätzende:

- **DGKJ** – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann
- **DGNS** – Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (EIMD) [online]. Lille (FRA): EIMD. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://www.e-imd.org/>.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Unified Registry for Inherited Metabolic Disorders (UIMD) [online]. European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN). [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://u-imd.org/>.

Einschätzer:

DGKJ

Baumgartner MR, Horster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis 2014;9:130.

Einschätzer:

DGKJ

Bösch F, Landolt MA, Baumgartner MR, Fernandez S, Forny P, Gautschi M, et al. Caregiver burden, and parents' perception of disease severity determine health-related quality of life in paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism. Mol Genet Metab Rep 2022;31:100876.

Einschätzer:

DGKJ

Dello Strologo L, Spada M, Vici CD, Atti MCD, Rheault M, Bjerre AK, et al. Renal outcome and plasma methylmalonic acid levels after isolated or combined liver or kidney transplantation in patients with methylmalonic acidemia: a multicenter analysis. Mol Genet Metab 2022;137(3):265-272.

Einschätzer:

DGKJ

Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. Classical organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis 2006;29(2-3):383-389.

Einschätzer:

DGKJ

Forny P, Horster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: first revision. J Inherit Metab Dis 2021;44(3):566-592.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Gramer G, Abdoh G, Ben-Omran T, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B(12) deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany. *World J Pediatr* 2017;13(2):136-143.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mutze U, et al. Newborn screening for vitamin B(12) deficiency in Germany-strategies, results, and public health implications. *J Pediatr* 2020;216:165-172.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Hoffmann GF. Vitamin B(12) deficiency in newborns and their mothers-novel approaches to early detection, treatment and prevention of a global health issue. *Curr Med Sci* 2020;40(5):801-809.

Einschätzer:

DGNS

Grünert SC, Mullerleile S, de Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(1):41-49.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Haijes HA, Molema F, Langeveld M, Janssen MC, Bosch AM, van Spronsen F, et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *J Inherit Metab Dis* 2020;43(3):424-437.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Baric I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(3):341-353.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007;62(2):225-230.

Einschätzer:

DGKJ

Hörster F, Garbade SF, Zwickler T, Aydin HI, Bodamer OA, Burlina AB, et al. Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. J Inherit Metab Dis 2009;32(5):630.

Einschätzer:

DGKJ

Hörster F, Tuncel AT, Gleich F, Plessl T, Froese SD, Garbade SF, et al. Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cblA and mut. J Inherit Metab Dis 2021;44(1):193-214.

Einschätzer:

DGKJ

Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. J Inherit Metab Dis 2015;38(6):1007-1019.

Einschätzer:

DGNS

Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. J Inherit Metab Dis 2015;38(6):1041-1057.

Einschätzer:

DGKJ

LogicBio Therapeutics. A phase 1/2, open-label, clinical study of hLB-001 gene therapy in pediatric patients with methylmalonic acidemia characterized by MMUT mutations [online]. NCT04581785. In: ClinicalTrials.gov. 08.12.2022. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04581785>.

Einschätzer:

DGKJ

Martin-Rivada A, Cambra Conejero A, Martin-Hernandez E, Morais Lopez A, Belanger-Quintana A, Canedo Villarroya E, et al. Newborn screening for propionic, methylmalonic acidemia and vitamin B12 deficiency. Analysis of 588,793 newborns. J Pediatr Endocrinol Metab 2022;35(10):1223-1231.

Einschätzer:

DGKJ

McCrory NM, Edick MJ, Ahmad A, Lipinski S, Scott Schwoerer JA, Zhai S, et al. Comparison of methods of initial ascertainment in 58 cases of propionic acidemia enrolled in the inborn errors of metabolism information system reveals significant differences in time to evaluation and symptoms at presentation. J Pediatr 2017;180:200-205.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

ModernaTX. A global, phase 1/2, open-label, dose optimization study to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of mRNA-3705 in participants with isolated methylmalonic acidemia due to methylmalonyl-CoA mutase deficiency [online]. NCT04899310. In: ClinicalTrials.gov. 14.02.2023. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04899310>.

Einschätzer:

DGKJ

ModernaTX. A phase 1/2, global open-label, extension study to evaluate the long-term safety and clinical activity of mRNA-3705 in participants previously enrolled in the mRNA-3705-P101 study [online]. NCT05295433. In: ClinicalTrials.gov. 22.12.2022. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05295433>.

Einschätzer:

DGKJ

Molema F, Martinelli D, Horster F, Kolker S, Tangeraas T, de Koning B, et al. Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: an overview on European data. J Inher Metab Dis 2021;44(3):593-605.

Einschätzer:

DGKJ

Monostori P, Klink G, Richter S, Barath A, Fingerhut R, Baumgartner MR, et al. Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders. PLoS One 2017;12(9):e0184897.

Einschätzer:

DGKJ

Pajares S, Arranz JA, Ormazabal A, Del Toro M, Garcia-Cazorla A, Navarro-Sastre A, et al. Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B(12) related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):195.

Einschätzer:

DGKJ

Sen K, Burrage LC, Chapman KA, Ginevic I, Mazariegos GV, Graham BH, et al. Solid organ transplantation in methylmalonic acidemia and propionic acidemia: a points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2023;25(2):100337.

Einschätzer:

DGKJ

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Universitätsklinikum Heidelberg. Evaluation einer Erweiterung des Neugeborenenenscreenings um 28 zusätzliche Zielkrankheiten (NGS2025) [online]. DRKS00025324. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 01.10.2021. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00025324>.

Einschätzer:

DGKJ

Weiss KJ, Roschinger W, Blessing H, Lotz-Havla AS, Schiergens KA, Maier EM. Diagnostic challenges using a 2-tier strategy for methylmalonic acidurias: data from 1.2 million dried blood spots. Ann Nutr Metab 2020;76(4):268-276.

Einschätzer:

DGKJ

Wilcken B. Leukoencephalopathies associated with disorders of cobalamin and folate metabolism. Semin Neurol 2012;32(1):68-74.

Einschätzer:

DGNS

Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation outcomes in patients with PA or MMA: a review of the literature. Adv Ther 2020;37(5):1866-1896.

Einschätzer:

DGKJ

Zeltner NA, Baumgartner MR, Bondarenko A, Ensenuer R, Karall D, Kolker S, et al. Development and psychometric evaluation of the MetabQoL 1.0: a quality of life questionnaire for paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism. JIMD Rep 2017;37:27-35.

Einschätzer:

DGKJ

Zeltner NA, Landolt MA, Baumgartner MR, Lageder S, Quitmann J, Sommer R, et al. Living with intoxication-type inborn errors of metabolism: a qualitative analysis of interviews with paediatric patients and their parents. JIMD Rep 2017;31:1-9.

Einschätzer:

DGNS



Wortprotokoll

einer Anhörung zum Einschätzungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Vom 9. März 2023

Vorsitzende:	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	10:59 Uhr
Ende:	11:37 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM):
Herr Prof. Dr. Rainer Rossi

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ):
Herr Prof. Dr. med. Georg Friedrich Hoffmann

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening (DGNS):
Frau Prof. Dr. nat. Uta Ceglarek
Herr PD. Dr. med. Martin Lindner

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich begrüße Sie alle ganz herzlich zur 108. Sitzung des Unterausschusses Methodenbewertung, einen schönen guten Morgen! Wir starten heute mit einer mündlichen Anhörung im Rahmen des Einschätzungsverfahrens zu unserer Kinder-Richtlinie: Bewertung weiterer Zielerkrankungen im Rahmen des Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V. Und zwar geht es konkret um die Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening.

Angemeldet für diese Anhörung sind für die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening Frau Prof. Ceglarek, guten Morgen! Dann Herr Dr. Lindner, ebenfalls für die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening. Dann Herr Prof. Hoffmann für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Und dann begrüße ich noch Herrn Prof. Rossi für die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin.

Bevor wir beginnen, einige Vorbemerkungen organisatorischer und administrativer Art: Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung und dann später ein Wortprotokoll, das auch Bestandteil der sogenannten zentralen Dokumentation werden wird. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. Ich werde Ihnen gleich nacheinander das Wort erteilen, würde Sie aber bitten, wenn Sie dann weitere Wortbeiträge haben, sich kurz über den Chat zu melden, da reicht ein einfaches Kreuz bzw. eine ganz kurze Nachricht, dann sehe ich das hier unmittelbar auf dem Bildschirm.

Dann: Ich bedanke mich erst einmal ganz herzlich für Ihre wirklich ausführlichen schriftlichen Ausführungen, die Sie zu unseren Fragen getroffen haben; wirklich, dafür ganz herzlichen Dank! Als ich mir das angeguckt habe – ich glaube, das kann ich im Namen von allen hier sagen: Wir haben Ihnen das Leben nicht ganz leicht gemacht, weil wir Ihnen das Ganze gleich vier Mal zugeschickt haben –, habe ich gedacht: Wow, also das ist schon ordentlich Arbeit gewesen, um die wir Sie da gebeten haben. Sie sehen daran aber auch, dass wir das wirklich gelesen und gewürdigt haben. Also noch einmal an dieser Stelle mein ganz herzlicher Dank!

Vielleicht auch noch mal zur Einschätzung bzw. Einordnung dieses Ganzen, damit Sie sich später nicht wundern: Ich habe jetzt öfter mal solche Kommentare – auch durchaus verständliche Kommentare – von Mitgliedern von Fachgesellschaften gelesen. Wir sind ja noch nicht soweit, dass wir einen Beschlussentwurf haben, den wir jetzt in ein Stellungnahmeverfahren gegeben haben, sondern das Ganze dient ja im Prinzip noch der fachlichen Unterfütterung unserer laufenden Beratungen.

Es dient an sich auch dafür, dass wir gucken, ob wir den IQWiG-Auftrag, den wir bereits zur Nutzenbewertung erteilt haben, noch mal modifizieren müssen, weil wir Dinge vergessen haben. Die Fragen, die wir Ihnen gestellt haben, gingen ja weit darüber hinaus. Ich kann Ihnen versichern, dass wir das berücksichtigen im Rahmen der Beratungsverfahren, dass das also nicht umsonst war, dass Sie das so ausführlich beantwortet haben, das nur noch mal zur Einschätzung.

Damit wir jetzt gleich eine gedeihliche Anhörung haben, bedanke ich mich umso mehr natürlich, dass Sie jetzt auch mündlich an der Anhörung teilnehmen. Es ist also nicht nötig, dass Sie alles wiedergeben, was Sie in Ihren schriftlichen Stellungnahmen dargelegt haben – das ginge ja auch gar nicht –, sondern es geht jetzt darum, dass Sie auf ganz wesentliche Punkte fokussieren oder uns etwas darlegen, das Sie noch vergessen haben. Vielen Dank.

Ich rufe jetzt nach Namen auf und erteile zunächst Frau Prof. Ceglarek für die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening das Wort.

Frau Prof. Dr. nat. Ceglarek (DGNS): Vielen Dank für die Möglichkeit, noch mal zusammenfassend ganz kurz die Dinge zu präsentieren. Wir haben uns da viel Mühe gemacht, insbesondere Herr Dr. Lindner, der dann auch fachlich für Fragen zur Verfügung steht. Wir befürworten dieses Screening. Wir möchten darauf hinweisen, dass der maternale Vitamin B12-Mangel bereits intrauterin zu Schäden führt, dass man also hier diskutieren muss, ob es eigentlich eher Sinn macht, die Mutter zu betrachten, und damit verbunden den Vitamin B12-Mangel zu beseitigen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass der Vitamin B12-Mangel mit den angeborenen Stoffwechselerkrankungen, die genannt worden sind, unweigerlich zusammenhängt durch die biochemischen Wege der Aufklärung und die Parameter, die wir hier verwenden. Wir möchten damit sagen: Wenn wir das einführen, müssen wir Second-Tier-Tests einführen. Das heißt, wir brauchen immer eine zweite Blutprobe aus der gleichen Karte. Und wir haben jetzt schon ZPM für das bestehende Screening-Programm zwischen 0,5 und 1 %. Das heißt, man muss damit rechnen, dass sekundär Material anzufordern ist bei Verdacht auf diese Erkrankung, das dann indirekt zur Beunruhigung von Eltern führen könnte.

Die klassische Homocystinurie ist die einzige Erkrankung, die man auch separat betrachten kann. Das wollten wir auch noch mal von unserer Seite her bemerken, sodass diese unabhängig von den anderen beiden auch bewertet werden könnte, wenn das so gewünscht ist. Das war jetzt im Großen und Ganzen – bis auf das Ausführliche, das wir auch in den Tabellen geschrieben haben – unsere Zusammenfassung von der DGNS.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank dafür. Ich nehme an, alle Expertinnen und Experten im Raum haben das schon verstanden, ich nicht. Sie haben eben gesagt, Sie haben in 0,5 bis 1 % der Fälle – was war das? – ein unklares Ergebnis oder nicht genügend Material - -

Frau Prof. Dr. nat. Ceglarek (DGNS): Genau. Also wir kriegen ja fünf Spots derzeit. Man muss sagen, dass das nicht immer so einfach ist, das aus der Ferse zu entnehmen. Und wir haben jetzt schon mit den Zielerkrankungen und den Spots, die wir dann auch für Kontrollen und aus der gleichen Karte benötigen, nach DGNS-Daten in 0,5 bis 1 % der Fälle zu wenig Material. Das heißt, wir müssen einfach noch mal eine Kontrolle anfordern, weil wir das nicht weiter abklären können aus der ersten Screening-Karte.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es Ergänzungen von Ihnen? – Herr Dr. Lindner.

Herr PD. Dr. med. Lindner (DGNS): Ich habe jetzt keine Ergänzungen zu Frau Ceglareks Ausführungen, was die Grundkrankheiten betrifft. Sie sagte, wenn B12 screenen, dann ist auch Methylmalonazidurie, Propionazidurie in allen Formen dabei. Die klassische Homocystinurie kann extra gescreent werden. Und für weitere Fragen zu den Krankheiten stehe ich Ihnen vollauf gern zur Verfügung.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank! Dann würde ich jetzt weitergeben an Herrn Prof. Hoffmann für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.

Herr Prof. Dr. med. Hoffmann (DGKJ): Herzlichen Dank! Frau Ceglarek hat das hervorragend zusammengefasst. Ich würde noch ergänzen wollen, weil wir ja seit zehn Jahren ein großes Pilotprojekt haben, in dem wir diese Sachen auch evaluieren, sodass ich dann zusätzlich berichten kann, gerade zu dem Aspekt der Mütter.

Wir hatten das auch ursprünglich angenommen, dass man durch eine leichte Veränderung oder eine sorgfältigere – das meine ich nicht böseartig – Vorsorge in der Schwangerschaft gute Parameter hätte, die eigentlich gut darauf hinweisen müssten, dass die Mutter einen B12-Mangel hat. Denn der B12-Mangel ist eben ein rein alimentärer – durch die Mutter verursacht – und nichts Genetisches und verursacht dann aber genau die gleichen Veränderungen wie diese angeborenen Stoffwechselerkrankheiten.

Wir haben erstaunlicherweise festgestellt, dass die Vorsorgebücher oder -hefte der Schwangerschaften, auch wenn sie vollständig ausgefüllt werden, in weit über der Hälfte nicht eindeutig waren, man muss das komplett umarbeiten. Also wir haben einige medizinische Hinweise, die wir als Ärzte gut kennen. Und die sind bei den meisten Frauen – also knapp über der Hälfte der Frauen, die dann ein Kind mit einem schweren B12- oder einem deutlichen B12-Mangel biochemisch haben und auch selbst dann in der weiteren Abklärung gefunden werden, dass sie eine entsprechende Magenkrankheit in der Regel hatten – ist das leider in der jetzigen Form nicht sehbar und ist wahrscheinlich auch sehr schwierig, denn man kann nicht einfach nur mit dem Blutbild gehen, das hatten wir auch angenommen. Also da zeigen sie typische Veränderungen, die sind aber eben, wie ich es jetzt ausgeführt habe, so gar nicht mal in der Mehrzahl vorhanden, sodass es nach unserer Einschätzung wichtig ist, darüber noch mal nachzudenken oder das auch mit den gynäkologischen Kollegen und mit den Ernährungsmedizinern zu optimieren. Aber es würde nicht wirklich zufriedenstellend sein, wenn man denn angeben würde, dass man den B12-Mangel damit verhindert.

Es gab auch eine weitere Untersuchung, die gezeigt hat, dass im weiteren Verlauf des ersten Lebensjahres eine ganze Reihe von Kindern wiederum neu einen B12-Mangel kriegt, das ist eben rein alimentär. Wenn die ab dem zweiten, dritten Monat ungenügend ernährt werden, entwickeln die einen B12-Mangel, das muss man sich klarmachen. Aber mit der Methode, die hier vorliegt, und auch aus den Guthrie-Karten kann man einen B12-Mangel bei den Neugeborenen eindeutig feststellen. Also das nur, weil es immer wieder heißt: „Der Mutter schadet der ja auch, warum geht man nicht“ – und die sind ja zur Schwangerschaftsvorsorge. Da haben wir das über die Jahre gelernt, weil wir ja, ich glaube, jetzt über 100 Kinder oder sogar 150 haben mit dieser Konstellation. Und das ist nicht einfach oder nicht nur durch Fortbildungen oder eine deutlichere Erinnerung zu machen.

Das Weitere wurde schon gesagt, wobei noch hervorzuheben ist, dass jetzt durch die Erfahrung mit diesen inzwischen über 600 000 Kindern, die wir untersucht haben, dass, wenn man nicht die Homocystinurie einschließt, man dann über die C3 geht und die Methylmalonazidurie und die anderen Krankheiten halt sieht, aber dann das Homocystein als Second Tier braucht, weil wiederum sonst – oder weil dann zu viele Falsch-Positive werden, auch beim B12-Mangel bräuchte man es. Das war der Grund, aus dem wir gesagt haben: Die gehören alle zusammen. – Es müssen dann eben zusätzliche Geräte in die Labore, und darum hatten wir auch diese Kostenschätzung. Also das würde dann mit einem Extragerät fürs Homocystein verbunden sein und das muss sich eben auch in der Investition widerspiegeln.

Das wollte ich ergänzen. Vielleicht gibt es dazu noch Fragen, weil wir, glaube ich, die einzigen sind, die das mit der Komplexität screenen – und dann eben auch mit diesen Ergebnissen, dass wir nur ein Hundertstel Promille an Falsch-Positiven haben. Das waren alles schon Themen in den vorherigen Sitzungen, ganz am Anfang, als das Screening eingeführt wurde, also das erweiterte, weil das C3 automatisch auf MMA und PA, also Methylmalon- und Propionazidämie, hinzeigt, aber eben mit Sensitivität und Spezifität nur mit neuen Geräten und in dieser Kombination geht. Aber das ist schon relativ komplex. Sie hatten ja die anderen 15 weiteren genetischen Krankheiten, die noch Unterformen bilden, gar nicht genannt, die aber alle gut behandelbar sind – und in der Regel auch mit B12. Das noch als Ergänzung. Ich hoffe, es ist zumindest für die Ärztinnen und Ärzte klar. Das Grundthema wollte ich darum noch mal erwähnen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Lieber Herr Prof. Hoffmann, ganz herzlichen Dank. Zumindest kann ich für mich als Ärztin sprechen: Ich hoffe, es rudimentär verstanden zu haben. Nein, Scherz beiseite. Ich bin Ihnen insbesondere dankbar für die Hinweise bezüglich der uns erwartenden Schwierigkeiten bei der Detektion eines möglichen Vitamin B12-Mangels in der Schwangerschaft. Das ist also dann doch nicht so ganz einfach, wie wir damit umgehen. Dafür bin ich Ihnen sehr dankbar und auch für Ihre anderen Einordnungen in diesem Zusammenhang. – Dann verbleibt noch Herr Prof. Rossi für die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin. Bitte, Herr Prof. Rossi, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Rainer Rossi (DGPM): Danke schön. Also meine Rolle hier – und das war auch so abgestimmt – ist gar nicht inhaltlich, denn da stimmen wir auch als Fachgesellschaft den Ausführungen von Herrn Hoffmann und den Neugeborenenenscreenern komplett zu.

Der Aspekt, den ich einbringen möchte, ist der Aufklärungsaspekt. Über das Neugeborenenenscreening muss aufgeklärt werden, wird aufgeklärt. Und wichtig ist, dass etwa 200 000 Neugeborene in Deutschland in Kliniken geboren werden, in denen ein Pädiater nicht unmittelbar anwesend ist. In diesem Fall sind also die Gynäkologen diejenigen, die diese Aufklärung machen müssen. Die brauchen die entsprechenden Informationen dazu. Denn wenn ich als Pädiater über gynäkologische Dinge aufklären würde, dann wäre das ja auch nicht gut. Und dieser Aufklärungsaufwand, der betrieben wird und wegen der Zahl und der Seltenheit der Erkrankungen immer komplexer wird, muss in dem ganzen Neugeborenenenscreening berücksichtigt werden.

Zu inhaltlichen Fragen gibt es überhaupt keinen Dissens zwischen unseren Fachgesellschaften. Ich begrüße das ausdrücklich. Ich bin seit vielen Jahren Mitglied der Neugeborenenenscreening-Kommission für die Neonatologen. Von daher ist das für mich vollkommen unzweifelhaft. Der Aufklärungsaspekt ist das Einzige, was wir als Fachgesellschaft da noch mal hineinbringen wollen. – Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, insbesondere auch für die Fokussierung. – Ich würde jetzt, wenn Ihrerseits kein Ergänzungsbedarf besteht, die Runde eröffnen für Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses. – Frau Uschold, bitte.

Frau Uschold (GKV-Spitzenverband): Auch von meiner Seite noch mal ganz herzlichen Dank für die Ausführungen. Ich finde, dadurch wird erst klar, dass wir hier nicht nur auf Vitamin B12-Mangel screenen, sondern auch auf drei andere durchaus relevante Erkrankungen, das ist einfach vorher nicht so klar geworden, weil man immer so getan hat, als ob das ein Screening ist. Ich glaube, ich habe auch verstanden – und das ist auch mir beim Durchlesen klar geworden –, dass es natürlich das Neugeborenenenscreening insgesamt vor Herausforderungen stellt, weil sowohl mit der Blutprobe als auch mit der Aufklärung kommen noch mal vier durchaus komplexe Zielerkrankungen dazu. Ich habe jetzt auch gar keine Verständnisfragen und auch zum IQWiG-Auftrag.

Das Einzige, was mich noch interessieren würde: Sie schreiben hier am Ende immer wieder, dass es dazu noch deutsche Studien gibt, die laufen, und dass es ein europäisches Netzwerk gibt, das hier Studien macht. Da wäre meine Frage: Machen die das nach dem gleichen Algorithmus, wie das jetzt dargestellt worden ist, oder gibt es da verschiedene Algorithmen, wie man diese Zielerkrankungen detektieren kann?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Bitte, Herr Prof. Hoffmann.

Herr Prof. Dr. med. Hoffmann (DGKJ): Ja, weil das ja auch unsere Daten sind. In Deutschland gibt es zwei unterschiedliche – vom Ansatz – Studien, also ergänzende Untersuchungen, die alle diese Krankheiten umfassen. Und die umfassen dann jeweils zusammen zwei Drittel der deutschen Neugeborenen. Die Ansätze sind etwas anders, obwohl es die gleichen Krankheiten sind, und darauf beruhte auch mein schon kurz dargestellter Ansatz. Also in München und in Hannover – das sind dann, glaube ich, knapp 370 000 Neugeborene – wird primär über C3 gescreent und Homocystein als Second Tier gemacht. Und da ist die Sensitivität und Spezifität vor allem für den nutritiven, also den nicht genetischen, B12-Mangel in beiden Richtungen schlechter. Da kann man wieder – in der Studie natürlich –, da setzt man die Cut-offs anders, damit man nicht eben diese Beunruhigung, die automatisch ein auffälliger Befund – das ist ja noch keine Diagnose – hervorruft.

Auf jeden Fall braucht man für eine Kontrolle eine zweite Blutprobe, nicht nur für das halbe oder das eine Prozent, das Frau Ceglarek vorhin genannt hat – oder wenn Kaffee über die Karte gelaufen ist –, sodass da sich dann zeigte, dass der B12-Mangel in beide Richtungen – allein schon von den Inzidenzen – geht. Hier kann ich nur sagen, dass wir ein gemeinsames

Paper so gut wie fertig haben – aber irgendwie hilft Corona nicht den Wissenschaftlern, obwohl sie zu Hause rumsitzen –, da haben wir die Tabellen, die sind da, die Zahlen. Wenn das IQWiG die haben will – aber das Paper ist immer noch nicht, es sollte eigentlich – also das wird jetzt eingereicht und da sieht man, dass dann die Häufigkeit des zumindest nutritiven B12-Mangels deutlich schlechter in Spezifität und Sensitivität ist als mit dem anderen Algorithmus, der das Homocystein gleich einschließt. Das ist also ein technischer Unterschied – im gleichen Land! Also insofern ist das auch reliabel. Und das ist die Ursache.

Ich würde gern noch, weil ich nicht weiß, ob man freiwillig sonst darauf kommt, zu Herrn Rossi noch ergänzen: Es geht neben der Aufklärung, zu der ja schon zu Recht klar benannt wurde, dass sie immer komplexer würde, die hat aber auch jetzt schon eine Komplexität, dass sich auch gut fortbildende Kinder- und Jugendärzte für die Stoffwechselerkrankung in der Regel nicht komplett aufklären können in der Tiefe, die vielleicht nötig wäre. Das sind eben alles genetische Sachen, die zusammenhängen. Aber da haben wir zunehmend Probleme, die ganzen Immundefekte erst recht – oder genauso. Und da müsste man schauen, dass man online, aber eben über die Fachgesellschaften, zertifizierte Fortbildungen macht. Denn man kann ja kein – also selbst die Ärzte können es nicht, diese Krankheiten – und die, die wir jetzt dazutun, sind genau die gleichen. Also das wäre nur eine zusätzliche Ergänzung: dass man hoffentlich – zum Beispiel auch in unterschiedlichen Sprachen – gute Online-Fortbildungen für 20, 25 Minuten entwickeln und anbieten sollte.

Und das letzte wichtige Problem, was nicht gut gelöst ist, ist das Neugeborenencreening. Das ist inzwischen über viele Jahre sehr gut organisiert, mit sehr guten Ergebnissen – oder zumindest, dass man es sehr gut verfolgen kann bis zur Labortür. Danach kommt das Tracking und das wird bei den Stoffwechselerkrankungen, wenn sie schwerer sind, von den Laboren gemacht. Aber zum Beispiel das Tracking, das Frau Ceglarek ansprach, wenn also eine Karte, die ja – was jetzt schon der Fall ist: dass nur 2 Felder ausgetropft sind oder, wie gesagt, Kaffee drübergelaufen ist oder sonst was, oder manchmal sieht man nur, dass die Probe nicht – also man sieht es aus den Messungen, die funktionieren nicht, egal, wie viele Parameter man daraus misst, solche Sachen, die Frühchen, die eine zweite Untersuchung bekommen müssen, da sind die nicht eingehenden Zweitkarten im Bereich, dass das in Deutschland Fünf-, Sechstausend im Jahr sind und die kommen nie. Und diese Karten zumindest, die müssten getrackt werden. Ich weiß, dass das ein Problem ist in der Konzeption der normalen Medizin, aber hier geht es um Vorsorge. Die Eltern denken ja auch nicht dran. Da kommt also ein Befund „Bitte noch eine zweite Karte ausfüllen“ – so, wie Frau Ceglarek sagte: zu wenig Material –, und da haben wir doch, weil es ja 700 000 sind, am Schluss eine offene Zahl, da sind alle in diesen DGNS-Reporten über die Jahre gleich. Und das kann man mit einem Tracking, einem Nachgehen – das ist eben nicht geregelt, und es wird in einigen Bundesländern nicht durchgeführt. Also es ist jetzt wieder Bayern, Berlin, Baden-Württemberg hat das, andere Länder nicht. Und dann, muss man sagen, ist das reine Statistik, ob ein Kind das hat oder nicht – oder wenn Kaffee über die Karte fließt, das hat ja nichts damit zu tun, ob nun ein Stoffwechseldefekt da zugrunde liegt. Und wir haben eine Häufigkeit schon jetzt von 1 auf 1 000. Das heißt, 5 Kinder haben nicht den Benefit eines Screenings, weil sie gar nicht korrekt untersucht wurden. Und je mehr Krankheiten wir reinton, je mehr senkt sich dann die kumulative Inzidenz und umso schlimmer wird das Problem. Aber das spricht natürlich nicht dafür, sinnvolle Krankheiten hineinzutun. Aber dass man nur diesen Punkt des Trackings – der ist in vielen Briefen der Screening-Kommissionen der unterschiedlichen Gesellschaften erwähnt und ist ein mit zunehmender Anzahl, zunehmender Qualität, zunehmend guten Daten auch in der Behandelbarkeit – geht der halt nicht von alleine weg, wenn Kaffee darüber fließt. Also vielleicht das nicht, nur so ein Ansatz. Aber es ist ja völlig logisch, was ich meine. Das ist jetzt hier wieder – wird das auch so sein. Es werden halt Fünf- bis Sechstausend Kinder nicht untersucht werden, weil sie sowieso nicht untersucht werden. Und dann würden auch die berühmten Methylmalonazidurie und sogar der 3-Methyl-Tetrahydrofolatreduktase-Mangel, das ist eine Homocystinurie, die würden auch nicht erwischt werden, obwohl das einzelne Kind das haben kann. Also Tracking ist neben der Aufklärung - -

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Hoffmann. Ich unterbreche Sie jetzt, weil das Problem des Trackings ist uns rauf und runter, wie Sie sicher auch wissen, vollkommen klar. Wir versuchen, dort Lösungen zu finden. Sie wissen, dass wir da bestimmte gesetzliche Vorgaben haben, die uns das Leben da sehr schwer machen. Vielleicht muss man da auch noch mal über gemeinsame Aktivitäten – das habe ich mir jetzt aufgeschrieben – nachdenken, wie wir vielleicht dann mit gemeinsamem Druck an das Ministerium herantreten können; wir haben ja bereits geschrieben.

Ich würde jetzt gern wieder auf – ich habe nachher auch noch eine Frage – die Rednerliste eingehen. Eigentlich habe ich schon ganz lange eine Wortmeldung von Frau Aenderl. Frau Aenderl, haben Sie einen anderen Aspekt?

Frau Aenderl (DKG): Ich wollte noch mal zum Thema Schwangerschaft eine Frage stellen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. Dann würde ich mal eben fragen, ob Frau Ceglarek zu dem, was Herr Hoffmann jetzt ausgeführt hat, noch Ergänzungen hat. Und dann wären Sie an der Reihe, wenn Sie einverstanden sind. Frau Ceglarek, wenn Sie zu den Ausführungen von Herrn Hoffmann eine Ergänzung haben, gerne. Und dann würde Frau Aenderl noch mal zur Schwangerschaft und zum Vitamin B12-Mangel fragen wollen.

Frau Prof. Dr. nat. Ceglarek (DGNS): Genau. Ich wollte einfach nur noch mal korrigieren, falls es nicht ganz genau verstanden wurde. Das Tracking wird von jedem Screening-Zentrum in Deutschland durchgeführt. Es gibt den Unterschied, dass es in einigen Regionen schon geregelt und auch finanziert ist und die anderen das eigentlich freiwillig machen, weil es halt im Rahmen der Dinge nicht funktioniert. Und insbesondere ist das Problem wirklich, dann vollständige Screening-Daten hinsichtlich der positiven Werte, die sich bestätigt haben, für Deutschland zu gewinnen, einfach um die Effizienz des Screenings zu beurteilen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Aber das ist uns rauf und runter bekannt. Okay. Dann würde ich jetzt übergeben an Frau Aenderl.

Frau Aenderl (DKG): Ja, meine Frage dreht sich noch mal um das Thema Schwangerschaft. Wir haben ja jetzt gehört, dass das eine durchaus häufige Ursache ist, dass es ein maternaler Mangel ist und dass es auch intrauterin schon zu Schädigungen kommen kann. Und Sie hatten ja auch schon erwähnt, dass es nicht so einfach mit einem Blutbild getan ist, dass man hier die Mütter screent. Deswegen meine Nachfrage: Gibt es denn konkrete Maßnahmen, mit denen man das Problem in der Schwangerschaft auch noch angehen könnte?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wer mag antworten?

Herr PD. Dr. med. Lindner (DGNS): Darf ich antworten?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ja, ich glaube, Herr Prof. Hoffmann spricht schon die ganze Zeit, allerdings ohne, dass Sie ihn verstehen können. Aber Sie können gerne antworten, Herr Lindner.

Herr PD. Dr. med. Lindner (DGNS): Wir hatten in unseren Ausführungen geschrieben, dass analog zur Folsäure-Supplementation – so rein theoretisch, Vitamin B12-Supplementation – an alle Schwangeren – zumindest diejenigen, die Frauen abdecken würden, die aufgrund einer vegetarischen oder veganen Ernährung – und das ist die Mehrzahl – in diesen B12-Mangel gehen. Man hat damit natürlich die Autoimmungastritisbetroffenen, also eine Autoimmunkrankheit, die zu einer mangelnden Resorption von Vitamin B12 führt, immer noch nicht eingeschlossen, sodass man sagen müsste: Selbst wenn man so eine empfohlene Supplementation, von der ja bei der Folsäure bekannt ist, dass sie nur unzureichend funktioniert, dass man damit auch auf dieses Screening wahrscheinlich nicht verzichten könnte, weil solche Supplementationen ein großes Compliance-Problem aufweisen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Prof. Hoffmann, möchten Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. med. Hoffmann (DGKJ): Ja, ich kann – Medizin ist halt ein Handwerk – berichten – und Herr Lindner war damals noch, glaube ich, involviert hier in Heidelberg -, dass wir davon ausgegangen sind, was er gerade berichtet hat. Und dann müsste man eben B12 auch ergänzen. Aus diesen jetzt gut 150 Kindern, die wir festgestellt haben, war erstaunlicherweise nur eine einzige Veganerin dabei. Die Veganer sind also ein bisschen paradox, eben komplett gut geschützt, weil die halt – gerade während der Schwangerschaft – ihre Ernährung so bewusst gestalten, dass da völlig genug B12 drin ist. Also das ist ein bisschen merkwürdig. Wir hatten das anders erwartet. Und wir sahen jede Menge unklare komische Ernährungs in der Schwangerschaft und vor allem auch zusätzlich zu der Autoimmungastritis, die jetzt eben genannt wurde, andere gastrale Erkrankungen, die der Mutter bzw. niemandem bekannt waren, sodass einfach inhaltlich das bleibt. Und man kann wirklich nicht das in der Schwangerschaft gut genug rausfinden. Man könnte jedem B12 geben und dann würden natürlich viele wegfallen, das hat Herr Lindner ja auch schon gesagt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Hoffmann, auch noch mal für die Ergänzung, dass möglicherweise die Frauen, die sich vegan ernähren, eben ganz besonders gut darauf achten und die anderen es eben nicht tun, das kann man sich gut vorstellen.

Ich hätte noch eine Frage an Herrn Prof. Rossi. Sie haben ausgeführt, dass das immer komplizierter wird mit der Aufklärung, was mir unmittelbar einleuchtet, und natürlich auch nicht immer Kinderärzte oder Pädiater:innen vor Ort sind. Dann haben Sie gesagt: Schulungen machen – ich weiß nicht mehr, wer von Ihnen –, Online-Schulungen. Das sind aber Schulungen, die sich an die Kolleginnen und Kollegen richten? Oder wer wird geschult? Ich muss da leider noch mal nachfragen.

Herr Prof. Dr. Rainer Rossi (DGPM): Gerne, ich hatte mich sowieso gemeldet wegen der Veganerinnen. Die gut informierten Veganer – und das ist eine ganze Reihe – wissen, dass sie in der Schwangerschaft B12 nehmen müssen. Die nehmen ein ganz bestimmtes Präparat, das sie sich schicken lassen. Von daher sind die relativ gut geschützt. Der B12-Mangel in der Schwangerschaft ist tatsächlich nicht ganz so einfach zu diagnostizieren. Das Messen des Vitamins, selbst im Blut, ist sehr unzuverlässig und man braucht da schon kompliziertere Biochemie, um das in der Schwangerschaft nachzuweisen.

Zur Aufklärungsfrage: Typischerweise gibt es für die Aufklärung Flyer, die die verschiedenen Screening-Labore erstellen. Die werden auch laufend aktualisiert und sind im Grunde für die allermeisten Eltern vollkommen ausreichend. Die meisten wollen sich mit ihrem Kind beschäftigen oder sich erholen und sagen dann – das weiß ich selbst von einem guten Kollegen -: Lass mich damit in Ruhe, mit diesen Details. Ich will es gar nicht wissen. Mach das Screening und fertig. – Wenn es allerdings sehr spezifische Nachfragen gibt, dann braucht es die Möglichkeit, diese zu beantworten. Und wir hatten – leider vergeblich – versucht, mal über dieses BZgA in verschiedenen Sprachen so Aufklärung für Eltern hinzubekommen. Das hat das BZgA damals dann doch nicht als Auftrag angenommen. Das würde ich nach wie vor aber für sinnvoll halten. Wir überlegen, das über die Fachgesellschaften zu machen.

Und das Dritte sind eben die Fortbildungen für die einzelnen Mitarbeiter. Und da ist sicherlich auch über Fachgesellschaften was herzustellen, damit die einzelnen Mitarbeiter auf gelegentliche Rückfragen – die sind nicht häufig – vorbereitet sind; über die Aufklärungsbögen, die dem Screening beiliegen, hinaus. Aber noch einmal: Die meisten Eltern unterschreiben das relativ einfach und ohne große Rückfragen. Ich glaube schon, dass die Aufklärungsbögen, die juristisch alle perfekt formuliert sind, von den meisten nicht komplett zu Ende gelesen werden. Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. Das würde mich wundern, wenn das anders wäre. Vielen Dank, Herr Rossi. – Jetzt habe ich noch eine Wortmeldung von Herrn Lindner.

Herr PD. Dr. med. Lindner (DGNS): Ja, ich wollte im Prinzip nur ergänzen zu dem, was Herr Rossi sagte: Ich meine, wir haben hier jetzt für Sie Kurzdarstellungen der neuen Krankheiten

gegeben, und Sie haben signalisiert, dass die selbst für Ärzte nur schwer verständlich sind in der Kurzform. Und wenn wir Eltern über 30 oder 40 Krankheiten einzeln aufklären würden, wäre das ein Ding der absoluten Unmöglichkeit. Deswegen würde ich auch plädieren, dass man auf dieser Flyerbasis arbeitet. Wenn wir die in verschiedenen Sprachen auch vom G-BA zur Verfügung hätten oder von einer zentralen Institution, wäre das für die Screening-Labore wirklich ein Segen. Aber dass Eltern sich damit auseinandersetzen und das verstehen können, was wir da beschreiben, das ist, glaube ich, eine absolute Illusion. Und wenn dann jemand betroffen ist – und das ist ja nun mal weit unter 1 % der Eltern –, dann werden die über ihre einzelnen Krankheiten aufgeklärt. Aber ein Gynäkologe, der bräuchte ja zwei Stunden bei jeder Mutter und jedem Vater, um denen auch nur annähernd zu erklären, worum es da geht und was die Gefahren sind. Die Eltern haben recht, wenn sie diese Aufklärung sozusagen abhaken und sagen: Macht mal, ich habe es verstanden, es kann was passieren. – Aber es ist selten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Vielen Dank auch für diese absolut realistische Einschätzung, dass wir uns da nicht an irgendwas versuchen, was unmöglich ist. Die wichtige Botschaft ist ja auch: Wir machen es, wir gucken, dass nichts ist. Es ist selten und wir wollen ja auch nicht, dass die Mütter oder Väter dann sagen „Oh Gott, hätten wir das doch nie angefangen mit dem Kinderkriegen“. Nein, das ist mir schon relativ ernst. Da muss man ja immer überlegen, was da geht und was nicht. Ganz herzlichen Dank dafür.

Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? – Das ist nicht der Fall. Gibt es Ihrerseits Ergänzungsbedarf? – Das ist auch nicht der Fall. Dann bleibt mir nur, mich zu bedanken und Ihnen einen schönen Tag zu wünschen. Und Sie hören wieder von uns, wenn wir mit einem Entwurf ins Stellungnahmeverfahren gehen für die Änderung der Richtlinie. Und bei Fragen zwischendrin wenden wir uns an Sie.

Wir bedanken uns insgesamt für die über viele Jahre gewachsene hervorragende Zusammenarbeit. Vielen Dank dafür! Machen Sie es gut!

Schluss der Anhörung: 11:37 Uhr

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine
Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen: Bewertung eines Neugeborenen-
Screenings gemäß § 26 i. V. m. § 135 Abs. 1 SGB V:
Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer
Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und
Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-
Screening

Vom 24. November 2022

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 24. November 2022 in
Delegation für das Plenum gemäß Beschlussfassung über die Einleitung eines
Beratungsverfahrens vom 20. Oktober 2022 beschlossen, das Institut für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der
Auftragskonkretisierung des Gemeinsamen Bundesausschusses (siehe Anhang) die
Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur
Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 i. V. m. § 135 Abs. 1 SGB V:
Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie,
Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening
durchführen.

Berlin, den 24. November 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung
Die Vorsitzende



Leigemann



Konkretisierung des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen:

**Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:
Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer
Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und
Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-
Screening**

Vom 24. November 2022

Mit Schreiben vom 22. August 2022 und aktualisiert am 19. September 2022 wurde durch die Patientenvertretung nach § 140f SGB V die Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening beantragt.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 24. November 2022 in Delegation für das Plenum gemäß Entscheidung vom 20. Oktober 2022 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening gemäß § 139b Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit § 139a Absatz 3 SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert.

I. Auftragsgegenstand und –umfang

Zur Nutzenbewertung soll das IQWiG gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Anwendung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening zu folgenden Fragestellungen durchführen:

- Hat das Screening auf Vitamin B12-Mangel, Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie unter Verwendung von Trockenblut der Filterpapierkarte einen Nutzen und ggf. Schaden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität und Lebensqualität)?

Dabei ist insbesondere zu prüfen:

- Kann im Vergleich zum jetzigen klinischen Vorgehen durch die Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung ein besseres Überleben bzw. günstigerer Krankheitsverlauf für Kinder mit der jeweiligen Erkrankung erreicht werden?

- Kann durch ein Neugeborenen Screening auf die jeweiligen Erkrankungen eine gesundheitliche Gefährdung bei Kindern mit der betreffenden Erkrankung verhindert werden?
- Welche diagnostischen Testverfahren sind für ein Screening geeignet (Cut-off-Werte, Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert)? Wenn Testkombinationen verwendet werden, wie und in welcher Reihenfolge sollten sie eingesetzt werden?

Die Bewertung hat unter Beachtung des 2. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA zu erfolgen.

Die Erkenntnisse aus den beim G-BA im Zusammenhang mit der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen Ersteinschätzungen sowie eine daraus möglicherweise resultierende Auftragsanpassung durch den G-BA sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen.

Die Arbeitsergebnisse sollen eine Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das IQWiG dem G-BA zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen auch relevante Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollen diese Studien dem G-BA ebenfalls zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

II. Weitere Auftragspflichten

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 16d der Verfahrensordnung des G-BA verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

Nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht des IQWiG sind die schriftlichen Stellungnahmen unverzüglich dem G-BA zur vertraulichen Kenntnisnahme zu übermitteln.

III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem Institut folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag der Patientenvertretung vom 22. August 2022, aktualisiert am 19. September 2022,
- Beschluss zur Annahme des Antrags auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening durch den G-BA vom 20. Oktober 2022,

- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG vom 24. November 2022
- Fragebögen zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens,
- Stellungnahme der Fachberatung Medizin „Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechsel-, Immun-, Blut- und Hormonerkrankungen“ vom 31. Mai 2021
- Stellungnahme der Fachberatung Medizin „Screening auf angeborene Stoffwechselerkrankungen“ vom 14. Juni 2016
- Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.

IV. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den G-BA soll bis

IV. Quartal 2023

erfolgen.

Es werden vorläufig weiterhin folgende Zeitpunkte für die Fertigstellung bzw. Vorlage von Teilergebnissen der Auftragsbearbeitung - definiert im Methodenpapier des IQWiG - vereinbart:

• I. Quartal 2023	Berichtsplan
• III. Quartal 2023	Vorbericht.

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Einholung von Sachverständigenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im ENS. Sollten, Ihrer Meinung nach, wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Sachverständigen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie ihre Antworten abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-screening (ENS)

Stand: 25.04.2024

Prävalenz	
1. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt? (Bitte differenzierte Angaben zu genetisch bedingtem Vitamin-B12-Mangel z. B. hereditärer Intrinsic-Faktor-Mangel, Imerslund-Gräsbeck-Syndrom, Transcobalamin-II-Mangel)	
2. In welcher Ausprägung (z. B. akut, subakut, chronisch) und in welchem Alter wird derzeit die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?	
Zeitpunkt des Screenings	
3. Bitte schildern Sie den Krankheitsverlauf und schätzen Sie die Eilbedürftigkeit der Therapie der Erkrankung ein?	
Durchführung des Screenings	
4. Wie soll der Screeningalgorithmus gestaltet werden, sodass die Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden niedrig gehalten werden kann? (Rolle von Second-tier, Einfluss von Frühgeburtlichkeit, Erforderlichkeit von Kontrollblutkarte) Bitte nennen Sie dabei die empfohlenen Cut-Off-Werte und die entsprechenden Positiven Prädiktiven Werte (PPV) bei jedem Untersuchungsschritt.	

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

5. Welche Faktoren haben Einfluss auf die Ergebnisse des Screenings (z. B. Gestationsalter, Lachgasanwendung während der Geburt)?	
Abklärungsdiagnostik	
6. Wer soll im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die weitere Diagnostik vornehmen?	
7. Welche Abklärungsdiagnostik sollte zur Anwendung kommen?	
8. In welchem Zeitraum soll die Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden?	
Erforderliche Therapie	
9. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	
10. Inwieweit beeinflusst die Therapie das Outcome?	
11. Inwieweit ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung entscheidend für das Outcome?	
Sonstige Erkenntnisse	
12. Wie schätzen Sie ein mögliches Schadenspotenzial eines Screenings auf die Zielerkrankung ein (z. B. Verunsicherung der Eltern für den Zeitraum der Befunderhebung)?	
13. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Neugeborenen-Screenings auf die Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening?	

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

14. Bestehen Bedenken bei einer möglichen Aufnahme in das erweiterte Neugeborenen-Screening hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut bzw. Stanzlingen? Sind in diesem Zusammenhang Limitationen bei den einzelnen Laborverfahren bekannt?	
15. Welche Unterschiede und Limitationen sind bei den einzelnen Laborverfahren zu beachten?	
16. Sind Ihnen externe Qualitätssicherungsmaßnahmen von zertifizierten Laboren bspw. im Rahmen von Ringversuchungen bekannt?	
17. Sind Ihnen Pilotprojekte zu einem Screening auf Vitamin-B12-Mangel bekannt?	

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Einholung von Sachverständigenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im ENS. Sollten, Ihrer Meinung nach, wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Sachverständigen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie ihre Antworten abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-screening (ENS)

Stand: 25.04.2024

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug zur Zielkrankheit *Homocystinurie*.

Prävalenz	
1. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt?	
2. In welcher Ausprägung (z. B. akut, subakut, chronisch) und in welchem Alter wird derzeit die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?	
Zeitpunkt des Screenings	
3. Bitte schildern Sie den Krankheitsverlauf und schätzen Sie die Eilbedürftigkeit der Therapie der Erkrankung ein?	
Durchführung des Screenings	
4. Wie soll der Screeningalgorithmus gestaltet werden, sodass die Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden niedrig gehalten werden kann? (Rolle von Second-tier, Einfluss von Frühgeburtlichkeit, Erforderlichkeit von Kontrollblutkarte) Bitte nennen Sie dabei die empfohlenen Cut-Off-Werte und die entsprechenden Positiven Prädiktiven Werte (PPV) bei jedem Untersuchungsschritt.	
5. Welche Faktoren haben Einfluss auf die Ergebnisse des Screenings?	
Abklärungsdiagnostik	

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

6. Wer soll im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die weitere Diagnostik vornehmen?	
7. Welche Abklärungsdiagnostik sollte zur Anwendung kommen?	
8. In welchem Zeitraum soll die Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden?	
Erforderliche Therapie	
9. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	
10. Inwieweit beeinflusst die Therapie das Outcome?	
11. Inwieweit ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung entscheidend für das Outcome?	
Sonstige Erkenntnisse	
12. Wie schätzen Sie ein mögliches Schadenspotenzial eines Screenings auf die Zielerkrankung ein (z. B. Verunsicherung der Eltern für den Zeitraum der Befunderhebung)?	
13. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Neugeborenen-Screenings auf die Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening?	
14. Bestehen Bedenken bei einer möglichen Aufnahme in das Erweiterte Neugeborenen-Screening hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut bzw. Stanzlin-	

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gen? Sind in diesem Zusammen- hang Limitationen bei den einzel- nen Laborverfahren bekannt?	
15. Welche Unterschiede und Limita- tionen sind bei den einzelnen La- borverfahren zu beachten?	
16. Sind Ihnen externe Qualitätssi- cherungsmaßnahmen von zertifi- zierten Laboren bspw. im Rah- men von Ringversuchungen be- kannt?	
17. Sind Ihnen Pilotprojekte zu einem Screening auf Homocystinurie be- kannt?	

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Einholung von Sachverständigenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im ENS. Sollten, Ihrer Meinung nach, wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Sachverständigen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie ihre Antworten abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-screening (ENS)

Stand: 25.04.2024

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug zur Zielkrankheit *Propionazidämie*.

Prävalenz	
1. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt?	
2. In welcher Ausprägung (z. B. akut, subakut, chronisch) und in welchem Alter wird derzeit die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?	
Zeitpunkt des Screenings	
3. Bitte schildern Sie den Krankheitsverlauf und schätzen Sie die Eilbedürftigkeit der Therapie der Erkrankung ein?	
Durchführung des Screenings	
4. Wie soll der Screeningalgorithmus gestaltet werden, sodass die Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden niedrig gehalten werden kann? (Rolle von Second-tier, Einfluss von Frühgeburtlichkeit, Erforderlichkeit von Kontrollblutkarte) Bitte nennen Sie dabei die empfohlenen Cut-Off-Werte und die entsprechenden Positiven Prädiktiven Werte (PPV) bei jedem Untersuchungsschritt.	
5. Welche Faktoren haben Einfluss auf die Ergebnisse des Screenings?	
Abklärungsdiagnostik	

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

6. Wer soll im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die weitere Diagnostik vornehmen?	
7. Welche Abklärungsdiagnostik sollte zur Anwendung kommen?	
8. In welchem Zeitraum soll die Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden?	
Erforderliche Therapie	
9. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	
10. Inwieweit beeinflusst die Therapie das Outcome?	
11. Inwieweit ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung entscheidend für das Outcome?	
Sonstige Erkenntnisse	
12. Wie schätzen Sie ein mögliches Schadenspotenzial eines Screenings auf die Zielerkrankung ein (z. B. Verunsicherung der Eltern für den Zeitraum der Befunderhebung)?	
13. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Neugeborenen-Screenings auf die Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening?	
14. Bestehen Bedenken bei einer möglichen Aufnahme in das Erweiterte Neugeborenen-Screening hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut bzw. Stanzlin-	

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gen? Sind in diesem Zusammen- hang Limitationen bei den einzel- nen Laborverfahren bekannt?	
15. Welche Unterschiede und Limita- tionen sind bei den einzelnen La- borverfahren zu beachten?	
16. Sind Ihnen externe Qualitätssi- cherungsmaßnahmen von zertifi- zierten Laboren bspw. im Rah- men von Ringversuchungen be- kannt?	
17. Sind Ihnen Pilotprojekte zu einem Screening auf Propionazidämie bekannt?	

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Einholung von Sachverständigenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im ENS. Sollten, Ihrer Meinung nach, wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Sachverständigen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie ihre Antworten abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-screening (ENS)

Stand: 25.04.2024

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug zur Zielkrankheit *Methylmalonazidurie*.

Prävalenz	
1. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt?	
2. In welcher Ausprägung (z. B. akut, subakut, chronisch) und in welchem Alter wird derzeit die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?	
Zeitpunkt des Screenings	
3. Bitte schildern Sie den Krankheitsverlauf und schätzen Sie die Eilbedürftigkeit der Therapie der Erkrankung ein?	
Durchführung des Screenings	
4. Wie soll der Screeningalgorithmus gestaltet werden, sodass die Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden niedrig gehalten werden kann? (Rolle von Second-tier, Einfluss von Frühgeburtlichkeit, Erforderlichkeit von Kontrollblutkarte) Bitte nennen Sie dabei die empfohlenen Cut-Off-Werte und die entsprechenden Positiven Prädiktiven Werte (PPV) bei jedem Untersuchungsschritt.	
5. Welche Faktoren haben Einfluss auf die Ergebnisse des Screenings?	
Abklärungsdiagnostik	

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

6. Wer soll im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die weitere Diagnostik vornehmen?	
7. Welche Abklärungsdiagnostik sollte zur Anwendung kommen?	
8. In welchem Zeitraum soll die Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden?	
Erforderliche Therapie	
9. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	
10. Inwieweit beeinflusst die Therapie das Outcome?	
11. Inwieweit ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung entscheidend für das Outcome?	
Sonstige Erkenntnisse	
12. Wie schätzen Sie ein mögliches Schadenspotenzial eines Screenings auf die Zielerkrankung ein (z. B. Verunsicherung der Eltern für den Zeitraum der Befunderhebung)?	
13. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Neugeborenen-Screenings auf die Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening?	
14. Bestehen Bedenken bei einer möglichen Aufnahme in das Erweiterte Neugeborenen-Screening hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut bzw. Stanzlin-	

Fragen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gen? Sind in diesem Zusammen- hang Limitationen bei den einzel- nen Laborverfahren bekannt?	
15. Welche Unterschiede und Limita- tionen sind bei den einzelnen La- borverfahren zu beachten?	
16. Sind Ihnen externe Qualitätssi- cherungsmaßnahmen von zertifi- zierten Laboren bspw. im Rah- men von Ringversuchungen be- kannt?	
17. Sind Ihnen Pilotprojekte zu einem Screening auf Methylmalonazidu- rie bekannt?	

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Einholung von Sachverständigenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im ENS. Sollten, Ihrer Meinung nach, wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Sachverständigen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie ihre Antworten abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Labor Hannover: Leistungserbringer (Routine-Diagnostiklabor, Neugeborenen-Screening)
Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer, MBA (Leiterin der Abteilung für angeborene Stoffwechselerkrankungen Ärztliche Leitung Neugeborenen-Screening und Stoffwechsellabor Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-screening (ENS)

Stand: 25.04.2024

Prävalenz	
1. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt? (Bitte differenzierte Angaben zu genetisch bedingtem Vitamin-B12-Mangel z. B. hereditärer Intrinsic-Faktor-Mangel, Imerslund-Gräsbeck-Syndrom, Transcobalamin-II-Mangel)	<u>Labor Hannover:</u> Prävalenz D: 1:5.000 bis 1:100.000 weitere Differenzierung aus dem Neugeborenen-Screening heraus nicht möglich <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Detektion neonataler (maternal bedingter) Vitamin B12-Mangel über Neugeborenen-Screening-Pilotprojekte (präsymptomatisch) in Deutschland: Häufigkeit in Abhängigkeit vom angewandten Screeningalgorithmus ca. 1:30.000 (Röschinger et al. 2015) bis 1:3.800 (Gramer et al. 2020, Gramer et al. 2018, Mütze et al. 2021; NGS-Pilotstudie NGS 2020/2025, Universitätsklinikum Heidelberg: Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324, PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann). Bei einer Geburtenzahl von ca. 700.000/Jahr entspräche das bis zu 185 neu detektierten Neugeborenen pro Jahr. Häufigkeit symptomatisch diagnostizierter Vitamin B12-Mangel im 1. Lebensjahr in Deutschland gemäß ESPED-Erhebung ca. 1:17.500 (Mütze et al. 2024). Dies entspräche pro Geburtsjahrgang in Deutschland 40 Neuerkrankungen pro Jahr. Für die genetisch bedingten Formen (hereditärer IF-Mangel, Imerslund-Gräsbeck-Syndrom und TC-II-Mangel) sind der Sachverständigen für Deutschland keine systematischen Zahlen zu Neuerkrankungen bekannt - es handelt sich aber jeweils um sehr seltene angeborene Störungen des Vitamin B₁₂-Stoffwechsels mit Häufigkeitsangaben in der Literatur < 1:1.000.000 (IF-Mangel und TC-II-Mangel) bis 1:200.000 (Imerslund-Gräsbeck-Syndrom in Skandinavien).

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

2. In welcher Ausprägung (z. B. akut, subakut, chronisch) und in welchem Alter wird derzeit die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?	<u>Labor Hannover:</u> im Rahmen des Neugeborenen-Screenings frühzeitig <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei symptomatischer Diagnosestellung erfolgt die Diagnose meist erst nach dem 5.-6. Lebensmonat. Oft fallen erste Symptome (Nichterreichen von Entwicklungsstufen bzw. Regression, muskuläre Hypotonie, Anämie, Mikrozephalie, Krampfanfälle) im Alter von 4–8 Monaten auf, die Diagnose wird meist erst mit einiger Verzögerung gestellt (Graham et al. 1992, Mütze et al. 2024). Im Rahmen von Neugeborenen-Screening Pilotprojekten werden Kinder mit neonatalem Vitamin B₁₂-Mangel präsymptomatisch detektiert (Gramer et al. 2020, Mütze et al. 2021). Eine aktuelle ESPED-Erhebung weist nach, dass ein symptomatisch diagnostizierter Vitamin B₁₂-Mangel bei Kindern, die nicht an einem Pilotprojekt mit Screening auf Vitamin B₁₂-Mangel teilgenommen hatten, 4-fach häufiger auftritt (Mütze et al. 2024)
Zeitpunkt des Screenings	
3. Bitte schildern Sie den Krankheitsverlauf und schätzen Sie die Eilbedürftigkeit der Therapie der Erkrankung ein?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Der infantile Vitamin-B₁₂-Mangel wird meist jenseits des 5.-6. Lebensmonats bei bereits bestehenden Symptomen diagnostiziert (Graham et al. 1992, Jain et al. 2015, Yilmaz et al. 2016, Mütze et al. 2024). Eine frühere Diagnose wird durch die unspezifische Symptomatik verschleiert. Initial besteht häufig zunächst eine Entwicklungsverzögerung und Gedeihstörung. Im Verlauf können hämatologische Symptome (Anämie) hinzukommen. Bei schwerem Vitamin B₁₂-Mangel kommt es im Verlauf zum Verlust erworbener Fähigkeiten, Krampfanfällen und schwerer Hirnschädigung (z.B. Hirnatrophie, bleibende Entwicklungsstörung / Intelligenzminderung). Erfolgt eine Behandlung erst nach Manifestation der Symptome, sind diese in

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	der Regel nicht mehr vollständig reversibel (Graham et al. 1992). Es besteht ein hohes Risiko für eine bleibende Entwicklungsstörung. Nach Diagnosestellung / bestätigter Verdachtsdiagnose aus dem Neugeborenen Screening sollte die Behandlung schnellstmöglich erfolgen.
Durchführung des Screenings	
4. Wie soll der Screeningalgorithmus gestaltet werden, sodass die Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden niedrig gehalten werden kann? (Rolle von Second-tier, Einfluss von Frühgeburtlichkeit, Erforderlichkeit von Kontrollblutkarte) Bitte nennen Sie dabei die empfohlenen Cut-Off-Werte und die entsprechenden Positiven Prädiktiven Werte (PPV) bei jedem Untersuchungsschritt.	<u>Labor Hannover:</u> - 1st tier: Propionylcarnitin, Methionin -> 2nd tier: Homocystein, Methionin, 2-Methylcitrat, Propionylcarnitin, MMA (LC-MS/MS) - SSW <32 gehäuft: Methionin-Erhöhung nach AS-Infusion; unspezifisch erhöhtes 2-Methylcitrat; Kontrolle bei > 32 SSW empfohlen - Methionin oft niedrig bei schlechter Bluttröpfchenqualität --> Ktr. Karte i.d.R. erforderlich - cutoffs 1st tier: C3: <5 nmol/l; Methionin 7-60 nmol/l + C3/C2, C3/C16 sowie Met/Phe Quot. -> Perzentilen-Berechnung <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Das Screeningverfahren sollte als zweistufiges Verfahren (Second-tier-Verfahren) gestaltet werden. Als Primärparameter (First-tier) werden Parameter aus der Tandem-Massenspektrometrie verwendet, die im Rahmen des Regelscreenings bereits durchgeführt wird. Verwendet werden hier die Parameter Methionin, Methionin- Phenylalanin-Ratio, Propionylcarnitin (C3) und die Ratio C3/Acetylcarnitin (C3/C2). Als Second-tier-Parameter werden im Trockenblut Homocystein (Hcy) und Methylmalonsäure (MMA) / Methylcitrat (MCA) gemessen (für Details des vorgeschlagenen Algorithmus incl. Perzentilen der verwendeten Cut-offs vgl. Gramer et al. 2020). Der PPV dieses kombinierten Screeningalgorithmus für hierdurch erfassbare Zielkrankheiten lag in der Heidelberger Pilotstudie bei 0,45 mit einer leichten Häufung falsch-positiver Befunde bei

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Frühgeborenen. Betrachtet man nur die reifgeborenen Kinder, beträgt dieser Wert 0,55 (Gramer et al. 2020). Diese Werte sind mit dem PPV für andere etablierte NGS-Zielkrankheiten vergleichbar und hinsichtlich des großen Nutzens des möglichen Screenings gut vertretbar. Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen, die die erneute Bestimmung der Metaboliten Hcy und MMA/MCA umfasst. Bei deutlichen Auffälligkeiten in der 1. Karte oder spätestens nach erneut auffälliger Kontrollkarte sollte eine Konfirmationsdiagnostik (s. unten) erfolgen.
5. Welche Faktoren haben Einfluss auf die Ergebnisse des Screenings (z. B. Gestationsalter, Lachgasanwendung während der Geburt)?	<u>Labor Hannover:</u> - Gestationsalter (siehe Punkt 4) - AS-Infusion (siehe Punkt 4) - Blutropfenqualität (siehe Punkt 4) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei Frühgeborenen wurde eine leichte Häufung falsch-positiver Befunde berichtet (s. oben, Gramer et al. 2020). Da bei milden Auffälligkeiten aber zunächst eine Kontrolle im Trockenblut ausreichend ist, die bei Frühgeborenen aufgrund verschiedener Störfaktoren ohnehin häufiger erforderlich ist, entsteht keine relevante Zusatzbelastung für diese Gruppe von Neugeborenen. Zwar kann Lachgas (N₂O)-Anwendung während der Geburt Homocysteinwerte der Mutter vorübergehend erhöhen (Zanardo et al. 2003), eine Studie aus Norwegen zum Neugeborenen Screening auf Vitamin B12-Mangel (Ljungblad et al. 2022) zeigt diese Unterschiede aber in einem Bereich (medianes Hcy 4,0 µmol vs. 3,5 µmol/l in Krankenhäusern mit Anwendung von N₂O vs. ohne Anwendung von N₂O), der weit unterhalb der vorgeschlagenen Cut-offs für Homocystein in NGS-Pilotprojekten liegt (Maier et

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	al. 2023, Gramer et al. 2020). Es ist also nicht von einem relevanten Effekt für ein NGS auf Vitamin B ₁₂ -Mangel auszugehen.
Abklärungsdiagnostik	
6. Wer soll im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die weitere Diagnostik vornehmen?	<u>Labor Hannover:</u> - spezialisiertes Stoffwechselzentrum <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen, die die erneute Bestimmung der Metaboliten Hcy und MMA/MCA umfasst. Diese Trockenblutprobe kann durch den / die heimatnahe Kinderärzt:in eingesandt werden. Die Konfirmationsdiagnostik (Diagnostik in Blut und Urin, s. unten) kann durch niedergelassene Kinderärzt:innen, regionale Kinderkliniken oder Stoffwechselzentren veranlasst werden. Es wäre wünschenswert, dass über das NGS detektierte Kinder mit Vitamin B₁₂-Mangel in Stoffwechselzentren betreut werden, um ein Follow-up der Patienten im Verlauf im Rahmen einer prospektiven Evaluation zu ermöglichen. Bei hochgradigen Auffälligkeiten (z.B. Hcy > 50 µmol/l), bei denen differentialdiagnostisch auch der Verdacht auf genetisch bedingte Störungen des Cobalaminstoffwechsels (z.B. kombinierte oder isolierte Remethylierungsstörungen) besteht, sollte die Abklärung umgehend und primär (ggf. auch stationär) in einem heimatnahen Stoffwechselzentrum erfolgen, da hier ggf. zusätzliche Therapien – abgesehen von der Vitamin B₁₂-Gabe – erforderlich werden (Huemer et al. 2015, Huemer et al. 2017).
7. Welche Abklärungsdiagnostik sollte zur Anwendung kommen?	<u>Labor Hannover:</u> - org. Säuren (Urin), Homocystein (Plasma), Vit. B₁₂, Holotranscobalamin, Genetik

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine Untersuchung in einer Kontrollkarte (Trockenblut) erfolgen, die die Bestimmung der Metaboliten Hcy und MMA/MCA umfasst. Bei deutlichen Auffälligkeiten in der 1. Karte oder spätestens nach erneut auffälliger Kontrollkarte sollte eine Konfirmationsdiagnostik erfolgen. Die Konfirmationsdiagnostik besteht aus einer einmaligen Abnahme von Blut und Urin. Bestimmt werden sollte beim Kind Vitamin B₁₂, Holo-Transcobalamin, Folsäure im Serum, Homocystein im Plasma/Serum, Methylmalonsäure im Urin und Plasma (Hannibal et al. 2016, Bjorke-Monsen et al. 2008, Gramer et al. 2020, Mütze et al. 2021, Reischl-Hajiabadi et al. 2022, Gramer und Hoffmann 2023). Parallel bzw. bei Nachweis eines neonatalen Vitamin B₁₂-Mangels sollten diese Untersuchungen auch bei der Mutter des Kindes erfolgen (Reischl-Hajiabadi et al. 2022). Diese Abklärung und ggf. Therapieeinleitung bei der Mutter ist von Bedeutung für eine ausreichende Versorgung der Mutter und damit auch der Muttermilch mit Vitamin B₁₂ während der Stillzeit, die mütterliche Gesundheit und zur Vorbeugung einer erneuten Vitamin B₁₂ Defizienz weiterer Kinder während folgender Schwangerschaften.
8. In welchem Zeitraum soll die Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden?	<u>Labor Hannover:</u> - frühzeitig, da Vit.B12-Mängel dauerhafte neurologische Schädigungen bedingen können <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Wie bei anderen Zielkrankheiten des Neugeborenscreenings auch, hängt die Dringlichkeit der Abklärung vom Ausmaß der Auffälligkeiten im Neugeborenenenscreening ab. Das Screeninglabor spricht in

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Abhängigkeit vom Befund entsprechende Empfehlungen aus. Bei ausgeprägten Auffälligkeiten (z.B. Hcy > 50 µmol/l), die differentialdiagnostisch auch für genetisch bedingte Störungen des Cobalamin-Stoffwechsels / Remethylierungsstörungen sprechen könnten, wäre eine umgehende Vorstellung und ggf. auch stationäre Aufnahme anzuraten. Bei milderer Auffälligkeiten ist eine kurzfristige ambulante Vorstellung (z.B. innerhalb 1-2 Werktagen) zur weiteren Diagnostik und ggf. Therapieeinleitung ausreichend.
Erforderliche Therapie	
9. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	<u>Labor Hannover:</u> - Vit. B12 Substitution (parenteral) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Für die Behandlung des neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangels steht als kurative Therapie die Gabe von Vitamin B₁₂ zur Verfügung. Verfügbar sind Präparate zur intravenösen, intramuskulären und oralen Applikation. Bevorzugt werden sollte beim neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel die orale Applikation. Diese ist nicht-invasiv und effizient. Ein entsprechendes Behandlungsschema wurde im Rahmen des Heidelberger Pilotprojekts entwickelt und publiziert (Gramer et al. 2020, Gramer und Hoffmann 2020a, Gramer und Hoffmann 2023). Hiermit können die Vitamin B12 Speicher gefüllt und die Supplementation bis zur sicheren Einführung Vitamin-B12-reicher Kost gewährleistet werden. Es wurde gezeigt, dass dies die biochemischen Auffälligkeiten rasch korrigiert (Reischl-Hajiabadi et al. 2022) und eine altersgerechte Entwicklung der Kinder ermöglicht (Mütze et al. 2021, Reischl-Hajiabadi et al. 2024).
10. Inwieweit beeinflusst die Therapie das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Kinder mit neonatalem Vitamin-B₁₂-Mangel werden durch ein Neugeborenen Screening auf Vitamin-B₁₂-Mangel in der Neugeborenenperiode detektiert. Damit kann frühzeitig eine Supplementation (kurative Therapie) erfolgen. Unter dieser Therapie entwickeln sich die Kinder normal (Mütze et al. 2021, Reischl-Hajiabadi et al. 2024).
11. Inwieweit ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung entscheidend für das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die frühe (präsymptomatische) Therapie ist aufgrund der hohen Bedeutung von Vitamin B₁₂ für die kindliche Entwicklung entscheidend für das Outcome. Der neonatale (< 29 Lebenstage) und infantile (im ersten Lebensjahr auftretende) Vitamin-B₁₂-Mangel haben eine hohe medizinische und insbesondere pädiatrische Relevanz, da hierbei ein behandelbares und damit vermeidbares Entwicklungsrisiko besteht (Jain et al. 2015). Einmal aufgetretene neurologische Schäden und/oder Entwicklungsstörungen sind unter erst dann eingeleiteter Therapie mit Vitamin B₁₂ meist nicht vollständig reversibel (Graham et al. 1992, Irevall et al. 2017).
Sonstige Erkenntnisse	
12. Wie schätzen Sie ein mögliches Schadenspotenzial eines Screenings auf die Zielerkrankung ein (z. B. Verunsicherung der Eltern für den Zeitraum der Befunderhebung)?	<u>Labor Hannover:</u> - da mehrheitlich kontrollbedürftige und nicht sofort positive Befunde, Schadenspotenzial analog zu sonstigen Screening Erkrankungen <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die Belastungen der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund werden als gering eingeschätzt. Die Konfirmationsdiagnostik, die auch beim Kinderarzt heimatnah abgenommen werden kann, differenziert sicher zwischen betroffenen und nicht betroffenen Kindern. Falsch-positiv gescreente Kinder

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	benötigen keine weiteren Kontrollen. Die Kinder mit bestätigtem Vitamin B ₁₂ -Mangel (und ggf. betroffene Mütter, s. oben) profitieren von der eingeleiteten Therapie.
13. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Neugeborenen-Screenings auf die Zielkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening?	<u>Labor Hannover:</u> - ca. 6 Monate <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Unter Berücksichtigung der aktuell bereits anstehenden Änderungen der Kinder-Richtlinie (u.a. 2nd-Tier-Strategie für AGS-Screening, neues Mitteilungskonzept) scheint ein Vorlauf von 12 Monaten für die Labore, die noch kein Pilotprojekt für die hier zur Diskussion stehenden Zielkrankheiten durchführen, angemessen. Labore, die bereits ein Pilotprojekt etabliert hatten, könnten innerhalb dieser Übergangsfrist bereits früher mit einer Überführung in das Regelscreening beginnen.
14. Bestehen Bedenken bei einer möglichen Aufnahme in das Erweiterte Neugeborenen-Screening hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut bzw. Stanzlingen? Sind in diesem Zusammenhang Limitationen bei den einzelnen Laborverfahren bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - lediglich 1 x 3,2 mm Stanzling, somit keine Bedenken, gelegentliche Nachforderung aufgrund mangelnden Materials - schlechte Blutropfenqualität als Limitation <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Nein, keine Bedenken hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut. Das Screening auf die durch Second-tier- Strategien (Hcy / MMA / MCA / 3-OH-PA) erfassbaren Zielkrankheiten kann aus der für das derzeitige Regelscreening verwendeten Screeningprobe durchgeführt werden. Sofern die Karten vorschriftsgemäß mit Blut betropft sind (mind. 4 gut ausgetropfte Kreise), ist die Probenmenge ausreichend. Im Screening-Pilotprojekt in Heidelberg musste nur in sehr seltenen Fällen eine weitere Probe wegen ungenügender Probenmenge angefordert werden.
15. Welche Unterschiede und Limitationen sind bei den einzelnen Laborverfahren zu beachten?	<u>Labor Hannover:</u> - Blutropfenqualität, Beschaffenheit der Anlagen, Expertise des Personals <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Die erforderlichen First-tier-Parameter (s. oben) werden bereits jetzt im Rahmen der Tandem-Massenspektrometrie (MS) erhoben, aber nicht für das derzeitige Regelscreening verwendet. Hier ist also kein zusätzliches Laborverfahren erforderlich, sondern die Etablierung / Programmierung der entsprechenden Algorithmen zur Veranlassung der Second-tier-Untersuchungen (Hcy, MMA, MCA, 3-OH-PA). Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2nd-Tier-Methoden bestimmt werden sollen, ist für diese LC-MS/MS-Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensibler als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden. Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin-B12-Mangel, die Remethylierungsstörungen, die Methylmalonazidurien und die Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2nd-Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom (vgl. Beschluss des G-BA Prüfung der Kinder-Richtlinie aufgrund aktualisierter Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Absatz 2 Nummer 6 Genodiagnostikgesetz vom 21.03.24) ist ein solches System geeignet. Limitationen: Fälle von Vitamin B12-Mangel, die sich erst nach der Neugeborenenzeit entwickeln - z.B. bei unsachgemäßer bzw. zu später Beikosteneinführung - können durch das Neugeborenencreening nicht erfasst werden (Gramer et al. 2020, Ljungblad et al. 2022). Hier bleibt die kinderärztliche Diagnostik bei entsprechender Anamnese weiterhin erforderlich.
16. Sind Ihnen externe Qualitätssicherungsmaßnahmen von zertifizierten Laboren bspw. im Rahmen von Ringversuchungen bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Ringversuche (jedoch bezogen auf Serum) - Interlaborvergleich über Labor Becker (München) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bezüglich der First-tier Parameter aus der Tandem-MS werden bereits jetzt regelmäßig Ringversuche durchgeführt (Proficiency Testing, Centers for Dise-

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	ase Control and Prevention (CDC) https://nbs.dynamics365portals.us/). Es ist ein Ringversuch des CDC Atlanta vorhanden für Hcy, MMA, MCA im Trockenblut (vgl. https://www.cdc.gov/newborn-screening/php/faqs/index.html). Zusätzlich wäre ein Laboraustausch von Proben zwischen Screeninglaboratorien zur externen Qualitätssicherung möglich.
17. Sind Ihnen Pilotprojekte zu einem Screening auf Vitamin-B12-Mangel bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Heidelberger Studie "Newborn Screening 2020" (u.a.: Gramer et al.; 2018; World J Pediatr) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> An den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg laufen NGS-Pilotprojekte unter Anwendung von Second-tier-Strategien, die auch das Screening auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel umfassen (Maier et al. 2023, Gramer et al. 2020, Weiss et al. 2020, Röschinger et al. 2015). Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen, die auch den neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel einschließt. Aus dieser Studie sind bereits Publikationen zum Outcome der im NGS identifizierten Kinder mit Vitamin-B₁₂-Mangel hervorgegangen (Reischl-Hajiabadi et al. 2024, Mütze et al. 2021).
<u>Ergänzender Kommentar Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u>	Parallel zum Neugeborenenenscreening auf Vitamin B₁₂-Mangel unter Anwendung von Second-tier-Strategien (MMA/MCA und Hcy) wäre die Aufnahme der Bestimmung des Vitamin B₁₂-Spiegels in der Schwangerschaft in die Mutterschafts-Richtlinie des G-BA wünschenswert. Dies ersetzt das Screening auf Vitamin B₁₂-Mangel nicht, da bei alleiniger Bestimmung von Vitamin B₁₂ (ohne funktionelle Marker Homocystein und Methylmalonsäure) weiterhin Fälle von schwerem funktionellen Mangel (mit Vitamin B₁₂-Spiegel im unteren Normbereich) bei der Mutter nicht detektiert würden. Es wäre aber ein zusätzlich höchst wünschenswerter präventiver Ansatz. Über den kombinierten Screeningalgorithmus (MMA/MCA und Hcy) würden – auch bei zukünftiger Abnahme der Inzidenz von mater-

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	nalem Vitamin B ₁₂ -Mangel bei Änderung der Mutterschafts-Richtlinie – weiterhin genetisch bedingte Störungen des Cobalaminstoffwechsels, kombinierte und isolierte Remethylierungsstörungen und Homocystinurien detektiert, für die eine frühe Diagnose und Behandlung ebenfalls mit einem besseren Outcome einhergeht (siehe Stellungnahme zu Methylmalonazidurien und Homocystinurien).

Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:

Abkürzungsverzeichnis

AGS	Adrenogenitales Syndrom
3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure
C0	Freies Carnitin
C2	Acetylcarnitin
C3	Propionylcarnitin
Cbl	Cobalamin
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IF	Intrinsic Factor
i.m.	Intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitat / Methylzitronensäure
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NGS	Neugeborenenenscreening
PA	Propionsäure
TC II	Transcobalamin II

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Literaturliste Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:

Zielkrankheit Vitamin B₁₂-Mangel

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Bjorke-Monsen AL; Torsvik I; Saetran H; Markestad T; Ueland PM
	TI:	Common metabolic profile in infants indicating impaired cobalamin status responds to cobalamin supplementation
	SO:	Pediatrics / 122/1 (83-91) / 2008
2	AU:	Graham SM; Arvela OM; Wise GA
	TI:	Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants
	SO:	J Pediatr / 121/ 5 Pt 1 (710-714) / 1992
3	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
4	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
5	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Okun JG; Hoffmann GF
	TI:	High incidence of maternal vitamin B12 deficiency detected by newborn screening: first results from a study for the evaluation of 26 additional target disorders for the German newborn screening panel
	SO:	World J Pediatr / 14/5 (470-481) / 2018
6	AU:	Gramer G; Hoffmann GF
	TI:	Vitamin-B12-Mangel im Neugeborenen- und Säuglingsalter – Ursachen, Früherkennung, Diagnostik und Vorstellung eines primär oralen Behandlungsschemas
	SO:	Monatsschrift Kinderheilkunde / 171 (717-725) / 2023
7	AU:	Gramer G; Hoffmann GF
	TI:	Vitamin B(12) Deficiency in Newborns and their Mothers-Novel Approaches to Early Detection, Treatment and Prevention of a Global Health Issue
	SO:	Curr Med Sci / 40/5 (801-809) / 2020 a
8	AU:	Hannibal L; Lysne V; Bjørke-Monsen AL; Behringer S; Grünert SC; Spiekerkoetter U; Jacobsen DW; Blom HJ
	TI:	Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency
	SO:	Front Mol Biosci / 3(27) / 2016

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
9	AU:	Huemer M; Diodato D; Schwahn B; Schiff M; Bandeira A; Benoist JF; Burlina A; Cerone R; Couce ML; Garcia-Cazorla A; la Marca G; Pasquini E; Vilarinho L; Weisfeld-Adams JD; Kožich V; Blom H; Baumgartner MR; Dionisi-Vici C
	TI:	Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 40/1 (21-48) / 2017
10	AU:	Huemer M; Kožich V; Rinaldo P; Baumgartner MR; Merinero B; Pasquini E; Ribes A; Blom HJ
	TI:	Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1007-1019) / 2015
11	AU:	Irevall T; Axelsson I; Naumburg E
	TI:	B12 deficiency is common in infants and is accompanied by serious neurological symptoms
	SO:	Acta Paediatr / 106/1 (101-104) / 2017
12	AU:	Jain R; Singh A; Mittal M; Talukdar B
	TI:	Vitamin B12 deficiency in children: a treatable cause of neurodevelopmental delay
	SO:	J Child Neurol / 30/5 (641-643) / 2015
13	AU:	Ljungblad UW; Lindberg M; Eklund EA; Saeves I; Sargedo C; Bjorke-Monsen AL; Tangeraas T
	TI:	A Retrospective Evaluation of the Predictive Value of Newborn Screening for Vitamin B12 Deficiency in Symptomatic Infants Below 1 Year of Age
	SO:	Int J Neonatal Screen / 8/4 (66) / 2022
14	AU:	Maier EM, Mütze U, Janzen N, Steuerwald U, Nennstiel U, Odenwald B, Schuhmann E, Lotz-Havla AS, Weiss KJ, Hammersen J, Weigel C, Thimm E, Grünert SC, Hennermann JB, Freisinger P, Krämer J, Das AM, Illsinger S, Gramer G, Fang-Hoffmann J, Garbade SF, Okun JG, Hoffmann GF, Kölker S, Röschinger W
	TI:	Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/6 (1043-1062) / 2023
15	AU:	Mütze U; Walter M; Keller M; Gramer G; Garbade SF; Gleich F; Haas H; Posset R; Grünert SC; Hennermann JB; Thimm E; Fang-Hoffmann J; Syrbe S; Okun JG; Hoffmann GF; Kölker S
	TI:	Health Outcomes of Infants with Vitamin B(12) Deficiency Identified by Newborn Screening and Early Treated
	SO:	J Pediatr / 235 (42-48) / 2021
16	AU:	Mütze U, Gleich F, Haas D, Urschitz MS, Röschinger W, Janzen N, Hoffmann GF, Garbade SF, Syrbe S, Kölker S
	TI:	Vitamin B12 Deficiency Newborn Screening
	SO:	Pediatrics / 2024 (accepted)
17	AU:	Reischl-Hajiabadi AT; Garbade SF; Feyh P; Weiss KH; Mütze U; Kölker S; Hoffmann GF; Gramer G

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Maternal Vitamin B12 Deficiency Detected by Newborn Screening-Evaluation of Causes and Characteristics
	SO:	Nutrients / 14/18 (3767) / 2022
18	AU:	Reischl-Hajiabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, Posset R, Lommer-Steinhoff S, Grünert SC, Thimm E, Freisinger P, Hennermann JB, Krämer J, Gramer G, Lenz D, Christ S, Hörster F, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Mütze U
	TI:	Outcomes after newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia and homocystinurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / doi: 10.1002/jimd.12731. Epub ahead of print. PMID: 38563533 / 2024
19	AU:	Röschinger W; Sonnenschein S; Schuhmann E; Nennstiel-Ratzel U; Roscher AA; Olgemöller B
	TI:	Neue Zielerkrankungen im Neugeborenenenscreening
	SO:	Monatsschrift Kinderheilkunde / 163/2 (142-149) / 2015
20	AU:	Weiss KJ, Röschinger W, Blessing H, Lotz-Havla AS, Schiergens KA, Maier EM
	TI:	Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million Dried Blood Spots
	SO:	Ann Nutr Metab / 76/4 (268-276) / 2020
21	AU:	Yilmaz S; Serdaroglu G; Tekgul H; Gokben S
	TI:	Different Neurologic Aspects of Nutritional B12 Deficiency in Infancy
	SO:	J Child Neurol / 31/5 (565-568) / 2016
22	AU:	Zanardo V, Caroni G, Burlina A
	TI:	Higher homocysteine concentrations in women undergoing caesarean section under general anesthesia
	SO:	Thromb Res / 112/1-2 (33-36) / 2003

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Einholung von Sachverständigenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im ENS. Sollten, Ihrer Meinung nach, wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Sachverständigen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie ihre Antworten abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Labor Hannover: Leistungserbringer (Routine-Diagnostiklabor, Neugeborenen-Screening)
Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer, MBA (Leiterin der Abteilung für angeborene Stoffwechselerkrankungen Ärztliche Leitung Neugeborenen-Screening und Stoffwechsellabor Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-screening (ENS)

Stand: 25.04.2024

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug zur Zielkrankheit *Homocystinurie*.

Prävalenz	
1. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt?	<u>Labor Hannover:</u> Prävalenz D: 1:20.000 bis 1:250.000 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Homocystinurien sind eine Gruppe von seltenen genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen, die mit einer Erhöhung der Homocystein (Hcy)-Konzentration im Plasma einhergehen. Diese Gruppe umfasst die klassische Homocystinurie (Cystathionin-β-Synthase [CBS]-Mangel) sowie isolierte Remethylierungsstörungen (Methylentetrahydrofolat-Reduktase [MTHFR]-Mangel, Cobalamin [Cbl]D-Homocystinurie [Hcy]-, CblE- und CblG-Defekt). Die Prävalenz des CBS-Mangels ist regional sehr unterschiedlich und variiert von 1:1.800 (in Katar) über 1:200.000 (in New England, USA; Peterschmitt et al. 1999) bis 1:900.000 (Morris et al. 2017). In der NGS-Pilotstudie NGS 2025 aus Heidelberg [Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann]) sind in 677.120 gescreenten Kindern zwei Kinder mit CBS-Mangel identifiziert worden (Geburtsprävalenz damit 1:338.560, Stand März 2024). Für den MTHFR-Mangel sowie CblD-Hcy-, CblE- und CblG-Defekte liegen kaum valide Daten zur Prävalenz vor (Huemer et al. 2015a). In der NGS-Pilotstudie NGS 2025 aus Heidelberg sind in bisher 677.120 gescreenten Kindern vier Kinder mit MTHFR-Mangel identifiziert worden (Geburtsprävalenz damit 1: 169.280, Stand März 2024). Aus der Gruppe der anderen isolierten Remethylierungsstörungen (CblD-Hcy-, CblE- oder CblG-Defekte) ist in dieser Kohorte bisher nur ein Kind identifiziert worden. Es ist daher anzunehmen, dass ihre Prävalenz

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	< 1:500.000 ist. In der Gesamtkohorte der Pilotprojekte an den Standorten München, Hannover und Heidelberg (Maier et al. 2023) wurde unter 1.777.264 gescreenten Kindern eine Geburtsprävalenz für isolierte Remethlierungsstörungen (MTHFR-Mangel n=4, Cbl-G-Defekt n=1) von 1:355.453 ermittelt.
2. In welcher Ausprägung (z. B. akut, subakut, chronisch) und in welchem Alter wird derzeit die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?	<u>Labor Hannover:</u> - chronisch im Rahmen von Auffälligkeiten im ambulanten Bereich, Abklärung stationär, Alter der Kinder ist nicht bekannt <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Der Spontanverlauf der Homocystinurien ist mit Ausnahme der neonatalen Verlaufsformen durch folgende Symptome, die nach einer asymptomatischen Latenzzeit auftreten, gekennzeichnet: CBS-Mangel: Je nach Schweregrad des CBS-Mangels, abhängig von der Pyridoxin (Vitamin B₆)-Responsivität, ist die abgestufte Ausprägung der folgenden Hauptsymptome, mit Beginn ab den ersten Lebensjahren, für leichte Verlaufsformen auch ab dem Jugendalter, beschrieben: <i>Augen:</i> Linsenschlottern, Ektopia lentis, schwere rasch fortschreitende Myopie. <i>Skelettsystem:</i> dysproportionierter Hochwuchs, lange Extremitäten (Marfanoider Habitus), Osteoporose, Knochen deformation. <i>Zentrales Nervensystem (ZNS):</i> progrediente Entwicklungsstörung und intellektuelle Beeinträchtigung, Krampfanfälle, psychiatrische und Verhaltensauffälligkeiten, extrapyramidale Symptome. <i>Gefäßsystem:</i> thromboembolische Ereignisse, z. B. Schlaganfall, Sinusvenenthrombose, Herzinfarkt. Dabei sind bei Kindern (schwerere Verlaufsformen) in der Regel die Linsenluxation und die Entwicklungsstörung initial führend, und vaskuläre Ereignisse treten erst später auf. Hingegen fallen Menschen mit ersten Symptomen ab dem Jugendalter (oft mildere Verlaufsformen) meist initial mit thromboembolischen Ereignissen auf (Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021).

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	MTHFR-Mangel: Beginnend ab den ersten Lebensmonaten treten allgemeine klinische (Gedeihstörung und Fütterungsschwierigkeiten), neurologische (insbesondere Entwicklungsstörung, kognitive Beeinträchtigung, muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, akute Enzephalopathie, Mikrozephalie) und ophthalmologische Symptome (Nystagmus, progredient verminderte Sehschärfe, retinale Hämorrhagien) sowie Gefäßerkrankungen (Schlaganfälle, thromboembolische Ereignisse) auf (Huemer und Baumgartner 2019, Huemer et al. 2017, Yverneau et al. 2022). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Beginnend in den ersten Lebensmonaten (Median 3 Monate) treten allgemeine klinische (Gedeihstörung und Fütterungsschwierigkeiten), neurologische (insbesondere Entwicklungsverzögerung oder -störung, kognitive Beeinträchtigung, muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Mikrozephalie), ophthalmologische (Nystagmus, verminderte Sehschärfe) und nephrologische Symptome (gelegentlich atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom) sowie hämatologische und vaskuläre Erkrankungen (makrozytäre Anämie, thromboembolische Ereignisse) auf (Huemer und Baumgartner 2019, Huemer et al. 2017; Huemer et al. 2015b). Alter bei klinischen Symptomen: Die Homocystinurien zeigen in der Regel innerhalb der ersten Lebensmonate und -jahre erste klinische Symptome. Folgende Alter bei ersten Symptomen sind beschrieben: CBS-Mangel: Median 4,2–4,4 Jahre (Vitamin-B₆-non-responsive Formen) bzw. 7,4–8,4 Jahre (partiell Vitamin-B₆-responsive Formen) und 13,2 Jahre (voll Vitamin-B₆-responsive Formen) (Mütze et al. 2022, Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021). MTHFR-Mangel: Median 1,0–2,4 Lebensmonate (Yverneau et al. 2022, Mütze et al. 2022, Huemer et al. 2017). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Median 3 Lebensmonate (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2015b, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019).

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Wie bei vielen seltenen Erkrankungen ergibt sich aufgrund der Seltenheit der o.g. Krankheiten bei symptomatischer Diagnosestellung häufig eine diagnostische Latenz bis zur Stellung der korrekten Diagnose. Dies verzögert die adäquate Therapie und verschlechtert damit die Prognose. Die Zeit, die zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung vergeht, ist bei Homocystinurien abhängig von der Einzelkrankheit und der Schwere des Verlaufes. Im Median beträgt sie: CBS-Mangel: 0,5–1,6 Jahre (Vitamin-B6-non-responsive Formen) bzw. 1,5–2,4 Jahre (partiell Vitamin-B6-responsive Formen) und 5,1 Jahre (voll Vitamin-B6-responsive Formen (Mütze et al. 2022, Kožich et al. 2021). MTHFR-Mangel: Median 4 Tage–1 Lebensmonat (Yverneau et al. 2022, Mütze et al. 2022, Huemer et al. 2017). CbID-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Drei Lebensmonate (Huemer et al. 2015b, Huemer und Baumgartner 2019). Bei allen o.g. Zielkrankheiten besteht durch das NGS die Möglichkeit einer frühen Diagnose bereits in einer asymptomatischen oder frühsymptomatischen Phase. Für alle Homocystinurien sind bei frühzeitiger Therapie deutlich bessere Langzeitentwicklungen – oft altersentsprechende Entwicklungen – im Vergleich zum natürlichen Verlauf beschrieben (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019, Morris et al. 2017, Yverneau et al. 2022).
Zeitpunkt des Screenings	
3. Bitte schildern Sie den Krankheitsverlauf und schätzen Sie die Eilbedürftigkeit der Therapie der Erkrankung ein?	<u>Labor Hannover:</u> kein Notfall, aber aufgrund des thromboembolischen Risikos zeitnah <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Details zum Krankheitsverlauf und Symptombeginn s. auch Frage 2 Die Homocystinurien sind seltene, zum Teil sehr seltene Erkrankungen. Trotzdem haben sie eine hohe

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	medizinische Relevanz und sind gut spezifisch behandelbar. Sie gehen mit gravierenden Entwicklungsstörungen, ophthalmologischen Erkrankungen und vaskulären Ereignissen einher, die durch eine frühe Therapie deutlich abgemindert bzw. vermieden werden können. Insbesondere profitieren Patienten mit mildereren Verlaufsformen, die erst mit steigendem Alter vaskuläre Symptome (z. B. Schlaganfälle) entwickeln und auf eine Vitamintherapie ansprechen. Ergebnisse des Heidelberger Pilotprojekts zeigen, dass auch attenuierte Formen, die besonders gut auf eine Vitamintherapie ansprechen, durch den vorgeschlagenen Screeningalgorithmus (Gramer et al. 2020) detektiert werden (Schnabel et al. 2023). Oft heilen die Krankheitsmanifestationen nicht vollständig aus und haben bleibende Schäden zur Folge. Diese könnten durch die frühe Diagnose und Therapie vermieden werden. Bei allen o.g. Erkrankungen besteht durch das NGS die Möglichkeit einer frühen Diagnose bereits in einer asymptomatischen oder frühsymptomatischen Phase. Für alle Homocystinurien sind bei frühzeitiger Therapie deutlich bessere Langzeitentwicklungen – oft altersentsprechende Entwicklungen – im Vergleich zum natürlichen Verlauf beschrieben (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019, Morris et al. 2017, Yverneau et al. 2022). Nach Detektion über das NGS sollte die spezifische Therapie daher schnellstmöglich beginnen. Bei hochauffälligen Befunden (z.B. Hcy $\geq 50 \mu\text{mol/l}$) wäre eine umgehende stationäre Aufnahme im Stoffwechselzentrum sinnvoll, bei mildereren Auffälligkeiten eine ambulante Vorstellung nach spätestens 1-3 Werktagen.
Durchführung des Screenings	
4. Wie soll der Screeningalgorithmus gestaltet werden, sodass die Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden niedrig gehalten werden kann? (Rolle von Second-tier, Einfluss von Frühgeburtlichkeit, Erforderlichkeit von Kontrollblutkarte)	<u>Labor Hannover:</u> - 1st tier: Propionylcarnitin, Methionin -> 2nd tier: Homocystein, Methionin, 2-Methylcitrat Propionylcarnitin, MMA (LC-MS/MS)

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Bitte nennen Sie dabei die empfohlenen Cut-Off-Werte und die entsprechenden Positiven Prädiktiven Werte (PPV) bei jedem Untersuchungsschritt.	- SSW <32 gehäuft: Methionin-Erhöhung nach AS-Infusion; unspezifisch erhöhtes 2-Methylcitrat; Kontrolle bei > 32 SSW empfohlen - Methionin oft niedrig bei schlechter Bluttröpfchenqualität -->Ktr. Karte i.d.R. erforderlich - cutoffs 1st tier: C3: <5 nmol/l; Methionin 7-60 nmol/l + C3/C2, C3/C16 sowie Met/Phe Quotienten -> Perzentilen-Berechnung <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Das Screening auf Homocystinurien sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Abnahmezeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Das Screeningverfahren sollte als zweistufiges Verfahren (Second-tier-Verfahren) gestaltet werden. Als Primärparameter (First-tier) werden Parameter aus der Tandem-Massenspektrometrie verwendet, die im Rahmen des Regelscreenings bereits durchgeführt wird. Verwendet werden zur Detektion der Homocystinurien die Parameter Methionin und Methionin-Phenylalanin-Ratio (bei kombinierten Remethylierungsstörungen zusätzlich auch Propionylcarnitin (C3) und die Ratio C3/Acetylcarnitin (C3/C2) – s. Stellungnahme zu Methylmalonazidurien). Als Second-tier-Parameter wird im Trockenblut Homocystein (Hcy) (bei kombinierten Remethylierungsstörungen auch Methylmalonsäure (MMA) / Methylcitrat (MCA)) gemessen. Bezüglich der Labortestverfahren sind die Parameter Methionin und Methionin-Phenylalanin-Ratio (cut-off high 89 Percentile: 0,56) für CBS-Mangel (Okun et al. 2017, Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) und cut-off low (5 Percentile: 0,26) für die übrigen Homocystinurien) die Primärparameter, die initial gemessen werden. Bei auffälligen Befunden

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	folgt die Bestimmung von Homocystein (Hcy) aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020). Isoliert betrachtet lag der PPV für eine der Zielkrankheiten des 2nd-tier Panels nach V.a. CBS-Mangel im Heidelberger Pilotprojekt bei 0,13 und bei V.a. isolierte Remethylierungsstörungen bei 0,54 (Schnabel et al. 2023). In der gemeinsamen Auswertung der Pilotprojekte in Hannover, München und Heidelberg betrug der PPV für MTHFR-Mangel und für Remethylierungsstörungen (incl. kombinierter Remethylierungsstörungen 0,09) (Maier et al. 2023). Inhaltlich ist es allerdings sinnhafter, den PPV für das Panel der über die beiden kombinierten Second-tier-Strategien erfassbaren Zielkrankheiten insgesamt zu betrachten, da gewisse initiale Befundkonstellationen für unterschiedliche Zielkrankheiten sprechen können und somit die Bestätigung einer der Zielkrankheiten aus dem Panel als richtig-positives Screening zu werten ist. In der Heidelberger Pilotstudie lag der PPV des kombinierten Second-tier-Algorithmus für alle hierdurch erfassbaren Zielkrankheiten zusammen bei 0,45 mit einer leichten Häufung falsch-positiver Befunde bei Frühgeborenen. Betrachtet man nur die reifgeborenen Kinder, beträgt dieser Wert 0,55 (Gramer et al. 2020). In einer kürzlichen erneuten Auswertung anhand von mittlerweile 548.707 gescreenten Kindern lag der PPV für das Panel der über den kombinierten Second-tier-Algorithmus erfassbaren Zielkrankheiten bei 0,36. Diese Werte sind mit dem PPV für andere etablierte NGS-Zielkrankheiten vergleichbar und hinsichtlich des großen Nutzens des möglichen Screenings gut vertretbar. Falsch negative Screeningbefunde wurden im

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Heidelberger Pilotprojekt bislang nicht bekannt (Schnabel et al. 2023). <u>Kontrollkarten</u> Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen, die die erneute Bestimmung der Metaboliten Hcy und MMA/MCA umfasst. Bei deutlichen Auffälligkeiten in der 1. Karte oder spätestens nach erneut auffälliger Kontrollkarte sollte eine Konfirmationsdiagnostik (s. unten) erfolgen.
5. Welche Faktoren haben Einfluss auf die Ergebnisse des Screenings?	<u>Labor Hannover:</u> - Gestationsalter (siehe Punkt 4) - Aminosäure-Infusion (siehe Punkt 4) - Blutropfenqualität (siehe Punkt 4) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei Frühgeborenen wurde für den kombinierten Screening-Algorithmus zur Erfassung aller hier diskutierten Zielkrankheiten (2nd-tier-Analysen mit Bestimmung von MMA/MCA/3-OH-PA sowie Hcy) eine leichte Häufung falsch-positiver Befunde berichtet (Gramer et al. 2020). Da bei milden Auffälligkeiten aber zunächst eine Kontrolle im Trockenblut ausreichend ist, die bei Frühgeborenen aufgrund verschiedener Störfaktoren ohnehin häufiger erforderlich ist, entsteht keine relevante Zusatzbelastung für diese Gruppe von Neugeborenen. Erhöhungen von Homocystein im Neugeborenen-screening können auch durch einen neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel bedingt sein. Weitere Details hierzu s. separate Stellungnahme.
Abklärungsdiagnostik	

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

6. Wer soll im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die weitere Diagnostik vornehmen?	<u>Labor Hannover:</u> - spezialisiertes Stoffwechselzentrum <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen, die die erneute Bestimmung von Hcy (und MMA/MCA) umfasst. Diese Trockenblutprobe kann durch den / die heimatnahe Kinderärzt:in eingesandt werden. Die Konfirmationsdiagnostik (s. unten) bei erneuter Auffälligkeit in der 2. Karte oder bereits initial deutlicher Auffälligkeit sollte in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum erfolgen.
7. Welche Abklärungsdiagnostik sollte zur Anwendung kommen?	<u>Labor Hannover:</u> - Aminosäuren (Plasma) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Aminosäuren im Plasma (Methionin), Homocystein im Plasma, Methylmalonsäure in Urin und Plasma, Vitamin B12, Folsäure, genetische Konfirmationsdiagnostik in Abhängigkeit von den erhobenen Befunden. Die Befunde sollten durch einen in der Befundung metabolischer Spezialuntersuchungen erfahrenen Arzt (Metabolisches Zentrum) evaluiert werden, und die Betreuung der Patienten sollte in einem auf angeborene Stoffwechselerkrankungen spezialisierten pädiatrischen Zentrum erfolgen.
8. In welchem Zeitraum soll die Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden?	<u>Labor Hannover:</u> - frühzeitig in einem Stoffwechselzentrum oder einer pädiatrischen (Intensiv)Abteilung <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei hochauffälligen Befunden (z.B. Hcy $\geq 50 \mu\text{mol/l}$) wäre eine umgehende stationäre Aufnahme im

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Stoffwechselzentrum sinnvoll, bei mildereren Auffälligkeiten eine ambulante Vorstellung nach spätestens 1-3 Werktagen.
Erforderliche Therapie	
9. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	<u>Labor Hannover:</u> - Folsäure, Vitamin B6 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Für die Homocystinurien liegen internationale Guidelines zur Diagnostik und Therapie vor (Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017). Folgende symptomatisch-therapeutische Maßnahmen sind empfohlen und stehen für die Behandlung zur Verfügung: CBS-Mangel: Bei Vitamin-B6-Responsivität Vitamin B6 p.o. und Folsäure p.o.; bei Nichtansprechen oder Vitamin-B6-Teilresponsivität zusätzlich Methionin-restriktive Diät, Betain p.o. und ggf. Vitamin-B12-Supplementation (Morris et al. 2017). MTHFR-Mangel: Hydroxycobalamin (OH-Vitamin B12) parenteral (i.m.) und Betain p.o. Bislang ohne bewiesene Evidenz zu erwägen: Folsäure- oder 5-Methylfolat-Gabe p.o., L-Carnitin-Supplementation p.o. und, bei fortbestehendem Mangel, eine Supplementation von Methionin (Huemer et al. 2017). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: OH-Vitamin B12 parenteral (i.m.), Betain p.o. und Folsäure p.o. (Huemer et al. 2017). Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse (Immobilität oder mögliche Dehydratation, z. B. bei Fieber) gelten.
10. Inwieweit beeinflusst die Therapie das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Kinder mit Homocystinurien werden durch das NGS früher, bereits in asymptomatischem Status, identifiziert und erhalten somit eine frühe Therapie. Dies hat für die verschiedenen Formen folgende Effekte auf den Verlauf der Erkrankung, das Überleben und die Prognose: CBS-Mangel: Daten aus einer katarischen Studie (Alsharhan et al. 2019) mit 131 Patienten mit CBS-Mangel (Vitamin-B₆-non-responsiv) zeigten für gescreente Patienten (N = 44) signifikant weniger okuläre Symptome und in der Zusammenschau weniger bzw. wesentlich milder ausgeprägte Entwicklungsstörungen, weniger bzw. mildere Verhaltensauffälligkeiten sowie weniger Skelettveränderungen als in der symptomatisch diagnostizierten Gruppe (N = 69) – zudem im Kontrast zu diesen einen im Median normalen IQ. Damit haben gescreente Patienten eine deutlich gebesserte Prognose. In der NGS- und auch in der Familienscreening-Gruppe (N = 13) verstarb kein Patient. Eine Reduktion der Mortalität konnten diese Daten aufgrund der kleinen Fallzahlen und niedrigen Mortalität auch in der symptomatisch diagnostizierten Kohorte jedoch nicht belegen. Die katarischen Daten zum CBS-Mangel sind von besonderer Bedeutung, da sie aufgrund der genetischen Homogenität des CBS-Mangels in der katarischen Bevölkerung eine außerordentlich gute Vergleichbarkeit der symptomatischen und durch das NGS identifizierten Kohorte für eine sehr seltene Erkrankung erlauben. Insbesondere die frühe symptomatische Therapie des partiell und voll Vitamin-B₆-responsiven CBS-Mangels zeigen eine deutliche Reduktion der klinischen Symptomatik und erlauben die Vermeidung

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	okulärer und vaskulärer Symptome sowie eine weitgehend uneingeschränkte Entwicklung (Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021). Wiederum haben gescreente Patienten eine deutlich gebesserte Prognose. Der Patient mit CBS-Mangel aus dem Heidelberger Pilotprojekt ist ebenfalls unter Therapie asymptomatisch (Reischl-Hajiabadi et al. 2024). MTHFR-Mangel: Die präsymptomatische Therapie selbst der schweren neonatalen Verlaufsform des MTHFR-Mangels, nach Identifizierung im Rahmen eines Familienscreenings bei betroffenem älteren Geschwister (N = 9), und damit die frühe Therapie zeigte sich hoch protektiv hinsichtlich der Schwere des klinischen Verlaufs bei dieser Erkrankung (Yverneau et al. 2022). Dieser Effekt ist auch für alle anderen Schweregrade des MTHFR-Mangels zu erwarten (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019). Damit haben gescreente Patienten eine deutlich verbesserte Prognose. Dies zeigt auch die Nachuntersuchung der Patienten aus dem Heidelberger Pilotprojekt mit MTHFR-Mangel, die im Alter von 3,8 und 4,2 Jahren unter Therapie weiter asymptomatisch sind (Reischl-Hajiabadi et al. 2024). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Für diese Erkrankungsgruppe liegen keine validen Daten einer NGS-Kohorte vor. Allerdings zeigen die Patienten ein deutliches klinisches Ansprechen auf die symptomatische Therapie hinsichtlich der Mortalität und nichtneurologischen Morbidität (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019). Aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung ist – auch bei fehlenden validen Daten – realistisch anzunehmen, dass eine möglichst früh begonnene Therapie mit einem besseren Outcome assoziiert ist.
11. Inwieweit ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung entscheidend für das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Siehe Frage 10. Die Therapie sollte frühestmöglich begonnen werden.
Sonstige Erkenntnisse	
12. Wie schätzen Sie ein mögliches Schadenspotenzial eines Screenings auf die Zielerkrankung ein (z. B. Verunsicherung der Eltern für den Zeitraum der Befunderhebung)?	<u>Labor Hannover:</u> - Die Homocystinurie ist mit 2nd tier Diagnostik zuverlässig festzustellen, daher ist das Schadenspotenzial bzgl. des Wartens auf einen Kontrollbefund gering <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die Belastungen der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund unterscheidet sich nicht von der bei den aktuellen metabolischen Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings. Die Konfirmationsdiagnostik erfolgt in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum, so dass eine fachkompetente Kommunikation mit den Familien auch vor Abschluss der Konfirmationsdiagnostik sichergestellt ist.
13. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Neugeborenen-Screenings auf die Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening?	<u>Labor Hannover:</u> - ca. 6 Monate <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Unter Berücksichtigung der aktuell bereits anstehenden Änderungen der Kinder-Richtlinie (u.a. 2nd-Tier-Strategie für AGS-Screening, neues Mitteilungskonzept) scheint ein Vorlauf von 12 Monaten für die Labore, die noch kein Pilotprojekt für die hier zur Diskussion stehenden Zielkrankheiten durchführen, angemessen. Labore, die bereits ein Pilotprojekt etabliert hatten, könnten innerhalb dieser Übergangsfrist bereits früher mit einer Überführung in das Regelscreening beginnen.
14. Bestehen Bedenken bei einer möglichen Aufnahme in das Erweiterte Neugeborenen-Screening hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut bzw. Stanzlin-	<u>Labor Hannover:</u> - lediglich 1 x 3,2 mm Stanzling, somit keine Bedenken, gelegentliche Nachforderung aufgrund mangelnden Materials - schlechte Blutropfenqualität als Limitation

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gen? Sind in diesem Zusammenhang Limitationen bei den einzelnen Laborverfahren bekannt?	<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Nein, keine Bedenken hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut. Das Screening auf die durch Second-tier- Strategien (Hcy / MMA / MCA / 3-OH-PA) erfassbaren Zielkrankheiten kann aus der für das derzeitige Regelscreening verwendeten Screeningprobe durchgeführt werden. Sofern die Karten vorschriftsgemäß mit Blut betropft sind (mind. 4 gut ausgetropfte Kreise), ist die Probenmenge ausreichend. Im Screening-Pilotprojekt in Heidelberg musste nur in sehr seltenen Fällen eine weitere Probe wegen ungenügender Probenmenge angefordert werden.
15. Welche Unterschiede und Limitationen sind bei den einzelnen Laborverfahren zu beachten?	<u>Labor Hannover:</u> - Bluttropfenqualität, Beschaffenheit der Anlagen, Expertise des Personals <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die erforderlichen First-tier-Parameter (s. oben) werden bereits jetzt im Rahmen der Tandem-Massenspektrometrie (MS) erhoben, aber nicht für das derzeitige Regelscreening verwendet. Hier ist also kein zusätzliches Laborverfahren erforderlich, sondern die Etablierung / Programmierung der entsprechenden Algorithmen zur Veranlassung der Second-tier-Untersuchungen (Hcy, MMA, MCA, 3-OH-PA). Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2nd-Tier-Methoden bestimmt werden sollen, ist für diese LC-MS/MS-Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensibler als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden. Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin-B12-Mangel, die Remethylierungsstörungen, die Methylmalonazidurien und die Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2nd-Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom (vgl. Beschluss des G-BA Prüfung der Kinder-Richtlinie aufgrund aktualisierter Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenun-

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	tersuchungen gemäß § 23 Absatz 2 Nummer 6 Genodiagnostikgesetz vom 21.03.24) ist ein solches System geeignet.										
16. Sind Ihnen externe Qualitätssicherungsmaßnahmen von zertifizierten Laboren bspw. im Rahmen von Ringversuchen bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Ringversuche (Serum) - Interlaborvergleich über Labor Becker (München) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bezüglich der First-tier Parameter aus der Tandem-MS werden bereits jetzt regelmäßig Ringversuche durchgeführt (Proficiency Testing, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) https://nbs.dynamics365portals.us/). Es ist ein Ringversuch des CDC Atlanta vorhanden für Hcy, MMA, MCA im Trockenblut (vgl. https://www.cdc.gov/newborn-screening/php/faqs/index.html). Zusätzlich wäre ein Laboraustausch von Proben zwischen Screeninglaboratorien zur externen Qualitätssicherung möglich.										
17. Sind Ihnen Pilotprojekte zu einem Screening auf Homocystinurie bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Heidelberger Studie "Newborn Screening 2020" (u.a.: Gramer et al.; 2018; World J Pediatr) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> An den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg laufen NGS-Pilotprojekte unter Anwendung von Second-tier-Strategien, die auch das Screening auf Homocystinurie umfassen. Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen, die auch die Homocystinurien einschließt. Aus dieser Studie sind bereits Publikationen zum Outcome der im NGS identifizierten Kinder mit Homocystinurien hervorgegangen (Reischl-Hajiabadi et al. 2024).										
<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Abkürzungsverzeichnis <table> <tr> <td>3-OH-PA</td><td>3-Hydroxypropionsäure</td></tr> <tr> <td>C0</td><td>Freies Carnitin</td></tr> <tr> <td>C2</td><td>Acetylcarnitin</td></tr> <tr> <td>C3</td><td>Propionylcarnitin</td></tr> <tr> <td>Cbl</td><td>Cobalamin</td></tr> </table>		3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure	C0	Freies Carnitin	C2	Acetylcarnitin	C3	Propionylcarnitin	Cbl	Cobalamin
3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure										
C0	Freies Carnitin										
C2	Acetylcarnitin										
C3	Propionylcarnitin										
Cbl	Cobalamin										

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

CBS	Cystathionin- β -Synthase
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitat / Methylzitonensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NGS	Neugeborenencreening
PA	Propionsäure
p.o.	Per os
ZNS	Zentrales Nervensystem

Literaturliste Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:

Zielkrankheit Homocystinurie

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Al-Dewik N; Ali A; Mahmoud Y; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Al-Mureikhi M; Al-Mesaifri F; Musa S; El-Akouri K; Almulla M; Al Saadi R; Nasrallah GK; Samara M; Abdoh G; Rifai HA; Häberle J; Thöny B; Kruger W; Blom HJ; Ben-Omran T
	TI:	Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population
	SO:	J Inherit Metab Dis / 42/5 (818-830) / 2019
2	AU:	Alsharhan H; Ahmed AA; Ali NM; Alahmad A; Albash B; Elshafie RM; Alkanderi S; Elkazzaz UM; Cyril PX; Abdelrahman RM; Elmonairy AA; Ibrahim SM; Elfeky YME; Sadik DI; Al-Enezi SD; Salloum AM; Girish Y; Al-Ali M; Ramadan DG; Alsafi R; Al-Rushood M; Bastaki L
	TI:	Early Diagnosis of Classic Homocystinuria in Kuwait through Newborn Screening: A 6-Year Experience
	SO:	Int J Neonatal Screen / 7/3 (56) / 2021
3	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World Journal of Pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
4	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
5	AU:	Huemer M; Baumgartner MR
	TI:	The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways
	SO:	J Inherit Metab Dis / 42/4 (686-705) / 2019
6	AU:	Huemer M; Bürer C; Ješina P; Kožich V; Landolt MA; Suormala T; Fowler B; Augoustides-Savvopoulou P; Blair E; Brennerova K; Broomfield A; De Meirleir L; Gökçay G; Hennermann J; Jardine P; Koch J; Lorenzl S; Lotz-Havla AS; Noss J; Parini R; Peters H; Plecko B; Ramos FJ; Schlune A; Tsiakas K; Zerjav Tansek M; Baumgartner MR.
	TI:	Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cblE or cblG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data.
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/5 (957-67) / 2015 b
7	AU:	Huemer M; Diodato D; Schwahn B; Schiff M; Bandeira A; Benoist JF; Burlina A; Cerone R; Couce ML; Garcia-Cazorla A; la Marca G; Pasquini E; Vilarinho L; Weisfeld-Adams JD; Kožich V; Blom H; Baumgartner MR; Dionisi-Vici C
	TI:	Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 40/1 (21-48) / 2017
8	AU:	Huemer M; Kožich V; Rinaldo P; Baumgartner MR; Merinero B; Pasquini E; Ribes A; Blom HJ
	TI:	Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1007-1019) / 2015 a
9	AU:	Kožich V; Sokolová J; Morris AAM; Pavlíková M; Gleich F; Kölker S; Krijt J; Dionisi-Vici C; Baumgartner MR; Blom HJ; Huemer M; E-HOD consortium
	TI:	Cystathionine β -synthase deficiency in the E-HOD registry-part I: pyridoxine responsiveness as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (677-692) / 2021
10	AU:	Maier EM, Mütze U, Janzen N, Steuerwald U, Nennstiel U, Odenwald B, Schuhmann E, Lotz-Havla AS, Weiss KJ, Hammersen J, Weigel C, Thimm E, Grünert SC, Hennermann JB, Freisinger P, Krämer J, Das AM, Illsinger S, Gramer G, Fang-Hoffmann J, Garbade SF, Okun JG, Hoffmann GF, Kölker S, Röschinger W
	TI:	Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/6 (1043-1062) / 2023

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
11	AU:	Morris AA; Kožich V; Santra S; Andria G; Ben-Omran TI; Chakrapani AB; Crushell E; Henderson MJ; Hochuli M; Huemer M; Janssen MC; Maillot F; Mayne PD; McNulty J; Morrison TM; Ogier H; O'Sullivan S; Pavlíková M; de Almeida IT; Terry A; Yap S; Blom HJ; Chapman KA
	TI:	Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 40/1 (49-74) / 2017
12	AU:	Mütze U; Gleich F; Garbade SF; Plisson C; Aldámiz-Echevarría L; Arrieta F; Ballhausen D; Zielonka M; Petković Ramadža D; Baumgartner MR; Cano A; García Jiménez MC; Dionisi-Vici C; Ješina P; Blom HJ; Couce ML; Meavilla Olivas S; Mention K; Mochel F; Morris AAM; Mundy H; Redonnet-Vernhet I; Santra S; Schiff M; Servais A; Vitoria I; Huemer M; Kožich V; Kölker S
	TI:	Postauthorization safety study of betaine anhydrous.
	SO:	J Inherit Metab Dis / 45/4 (719-733) / 2022
13	AU:	Okun JG; Gan-Schreier H; Ben-Omran T; Schmidt KV; Fang-Hoffmann J; Gramer G; Abdoh G; Shahbeck N; Al Rifai H; Al Khal AL; Haege G; Chian CC; Kasper DC; Wilcken B; Burgard P; Hoffmann GF
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B6 Non-responsive Classical Homocystinuria: Systematical Evaluation of a Two-Tier Strategy
	SO:	JIMD reports / 32 (87-94) / 2017
14	AU:	Peterschmitt MJ; Simmons JR; Levy HL
	TI:	Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria
	SO:	N Engl J Med / 341/21 (1572-6) / 1999
15	AU:	Reischl-Hajiabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, Posset R, Lommer-Steinhoff S, Grünert SC, Thimm E, Freisinger P, Hennermann JB, Krämer J, Gramer G, Lenz D, Christ S, Hörster F, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Mütze U
	TI:	Outcomes after newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia and homocystinurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / doi: 10.1002/jimd.12731. Epub ahead of print. PMID: 38563533 / 2024
16	AU:	Schnabel E, Kölker S, Gleich F, Feyh P, Hörster F, Haas D, Fang-Hoffmann J, Morath M, Gramer G, Röschinger W, Garbade SF, Hoffmann GF, Okun JG, Mütze U.
	TI:	Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria.
	SO:	Nutrients / 15/15 (3355) / 2023
17	AU:	Yverneau M; Leroux S; Imbard A; Gleich F; Arion A; Moreau C; Nassogne MC; Szymanowski M; Tardieu M; Touati G; Bueno M; Chapman KA; Chien YH; Huemer M; Ješina P; Janssen MCH; Kölker S; Kožich V; Lavigne C; Lund AM; Mochel F; Morris A; Pons MR; Porras-Hurtado GL; Benoist JF; Damaj L; Schiff M; E-HOD Consortium.

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Influence of early identification and therapy on long-term outcomes in early-onset MTHFR deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 45/4 (848-861) / 2022

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Einholung von Sachverständigenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im ENS. Sollten, Ihrer Meinung nach, wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Sachverständigen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie ihre Antworten abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Labor Hannover: Leistungserbringer (Routine-Diagnostiklabor, Neugeborenen-Screening)

Labor Becker MVZ GbR, München: Leistungserbringer

Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer, MBA (Leiterin der Abteilung für angeborene Stoffwechselerkrankungen Ärztliche Leitung Neugeborenen-Screening und Stoffwechsellabor Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-screening (ENS)

Stand: 25.04.2024

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug zur Zielkrankheit *Propionazidämie*.

Prävalenz	
1. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt?	<u>Labor Hannover:</u> Globale Prävalenz: 1-9/1.000.000 <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Geburten 2021: 795.492 (DGNS-Report, https://www.screening-dgns.de/) Prävalenz: 1:355.453 Zu erwartende Zahl an Neuerkrankungen pro Jahr: 2.24 Siehe: Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples Esther M. Maier et al. J Inherit Metab Dis. 2023 Nov;46(6):1043-1062. doi: 10.1002/jimd.12671. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37603033 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die Propionazidämie bezeichnet die Defizienz der Propionyl-CoA-Carboxylase (PCC), die durch Mutationen im <i>PCCA</i>- oder <i>PCCB</i>-Gen verursacht ist (OMIM 232000 bzw. 232050). Das mitochondriale Enzym PCC ist in einem Stoffwechselweg lokalisiert, der den Abbau verschiedener Aminosäuren (Isoleucin, Methionin, Threonin und Valin), ungeradzahli-ger Fettsäuren und Abbauprodukte von Darmbakterien mit der zellulären Energie-gewinnung im Zitratzyklus verbindet (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021, Wongkittichote et al. 2017). Die Propionazidämie gehört zu den seltenen Erkrankungen mit einer weltweiten Prävalenz von 1:150.000 bis 1:100.000, bei einzelnen regionalen Unterschieden (bis zu 1:2.000 in Saudi Arabien;

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Baumgartner et al. 2014). In der Neugeborenen-screening (NGS) Pilotstudie aus Heidelberg [NGS 2025; Universitätsklinikum Heidelberg: Pilotprojekt NGS 2020/ NGS 2025 (uni-heidelberg.de); Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann] findet sich für die Propionazidämie eine Geburtsprävalenz von 1:109.741 (Schnabel et al. 2023). In der Gesamtkohorte der NGS Pilotprojekte an den Standorten München, Hannover und Heidelberg (Maier et al. 2023) wurde unter 1.777.264 gescreenten Kindern eine Geburtsprävalenz für Propionazidämie von 1:355.453 ermittelt.
2. In welcher Ausprägung (z. B. akut, subakut, chronisch) und in welchem Alter wird derzeit die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?	<u>Labor Hannover:</u> akut <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> In aller Regel (schwere Form) akut in den ersten Lebenstagen. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Der Krankheitsverlauf ist einerseits durch akute potentiell lebensbedrohliche Entgleisungen gekennzeichnet und andererseits durch chronische Beteiligung multipler weiterer Organsysteme, die im Krankheitsverlauf hinzukommen (Baumgartner et al. 2014). Hier sind die neurologischen Symptome (Epilepsie, Entwicklungsstörungen, extra-pyramidale Bewegungsstörung) und die kardiale Beteiligung (Kardiomyopathie und sekundäres Long-QT-Syndrom) von besonderer Bedeutung. Seltener treten Pankreatitiden und eine Optikusatrophie auf. Die akute Entgleisung manifestiert sich zunächst unspezifisch mit Erbrechen und Verschlechterung des Allgemeinzustandes, im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung der Vigilanz bis hin zum Koma. Typische Laborauffälligkeiten sind eine metabolische Azidose und Hyperammonämie. Insbesondere in der Neugeborenenzeit ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zu häufigen Krankheitsbildern wie der neonatalen Sepsis oder anderen Stoffwechselkrankheiten eine große Herausforderung (Baumgartner et al. 2014). Im Rahmen der ersten Entgleisung können bleibende

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Hirnschädigungen (klassischerweise der Basalganglien) entstehen, die den Krankheitsverlauf von Beginn an prägen durch extra-pyramidale Bewegungsstörungen und Entwicklungsstörungen. Studien zum Krankheitsverlauf unterscheiden zwischen <i>early onset</i> und <i>late onset</i> (Krankheitsbeginn innerhalb der Neonatalzeit bzw. nach 28 Lebenstagen): Diese Unterteilung ist auch für die Diskussion des NGS von besonderer Relevanz (Kölker et al. 2015, Heringer et al. 2016, Haijes et al. 2020). Es besteht keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). In der japanischen Bevölkerung existiert jedoch eine milde Form, die im Rahmen des NGS in Japan vermehrt gefunden wurde (Yorifuji et al. 2002). Die ersten Symptome bei Propionazidämie treten je nach Schweregrad der Erkrankung innerhalb der Neugeborenenphase (<i>early onset</i>; Median 2-4 Tage) oder danach (<i>late onset</i>; Median 5-6 Monate) auf (Kölker et al. 2015). Eine Studie, die die Latenz bis zum Auftreten von Symptomen auch hinsichtlich des möglichen Nutzens eines NGS evaluierte, konnte zeigen, dass bis zum 8. Lebenstag noch 63% der Patienten mit Propionazidämie asymptomatisch waren und präsymptomatisch behandelt werden konnten (Heringer et al. 2016). Eine Studie mit Daten von 58 Propionazidämie-Patienten aus dem US-amerikanischen IBEM-IS (Inborn Errors of Metabolism Information System) zeigt, dass Patienten im NGS im Vergleich zu den erst nach Auftreten von klinischen Symptomen untersuchten Patienten früher diagnostiziert ($P=0,004$) und behandelt wurden ($P=0,011$). Die Hälfte der Patienten aus dem NGS (10/21) war in dieser Studie bei Diagnosestellung asymptomatisch (McCrary et al. 2017). Im Heidelberger NGS Pilotprojekt waren 3 von 4 Patienten mit Propionazidämie asymptomatisch bei Detektion über NGS (Schnabel et al. 2023). Auch eine weitere Erhebung zeigt, dass mehr als 60% der Patienten mit Propionazidämie durch das NGS

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	asymptomatisch detektiert wurden (Reischl-Hajj- abadi et al. 2024). In der gemeinsamen Evaluation der NGS Projekte aus Hannover, München und Hei- delberg betrug das mediane Alter der Patienten mit Propionazidämie bei Detektion über NGS 7 Tage. Von 5 Patienten mit Propionazidämie waren hier bei NGS Befund 2 symptomatisch, 2 asymptomatisch (n=1 keine Angabe) (Maier et al. 2023). Weitere Informationen zum Auftreten erster Symp- tome, Diagnosestellung und Therapiebeginn stam- men aus einem internationalen Patientenregister, in dem auch viele deutsche Patienten dokumentiert sind: The European registry and network for Intoxi- cation type Metabolic Diseases (E-IMD, https://www.e-imd.org; EAHC 20101201; Kölker et al. 2015). Hier wurde auch ein Vergleich zwischen Patienten, die aufgrund von klinischen Symptomen diagnosti- ziert wurden (selektive Diagnostik), und Patienten, die im NGS identifiziert wurden, angestellt. Für 144 Patienten mit Propionazidämie sind die De- tails dokumentiert: Der Median für die Diagnose- stellung lag bei 11 Tagen für alle Patienten, im se- lektiven Screening bei early onset-Patienten bei 8 Tagen und bei late onset-Patienten bei 210 Tagen. Patienten aus dem NGS wurden mit 8 Tagen diag- nostiziert (Heringer et al. 2016).
Zeitpunkt des Screenings	
3. Bitte schildern Sie den Krank- heitsverlauf und schätzen Sie die Eilbedürftigkeit der Therapie der Erkrankung ein?	<u>Labor Hannover:</u> Häufig frühe Entgleisung (innerhalb weniger Tage nach Geburt) mit nachhaltigen negativen Effekten, Hyperammonämie, daher ist bei Diagnostik Eile ge- boten (Notfall) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Schwere, lebensbedrohliche metabolische Dekomp- ensation mit Ketoazidose, Enzephalopathie, Le- thargie bis Koma. Frühe therapeutische Intervention hoch dringend. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Krankheitsverlauf siehe Antwort zu Frage 2.

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Die Therapie sollte frühestmöglich erfolgen. Bei hochgradigem Verdacht auf eine Propionazidurie sollte daher eine umgehende stationäre Aufnahme im Stoffwechselzentrum erfolgen.
Durchführung des Screenings	
4. Wie soll der Screeningalgorithmus gestaltet werden, sodass die Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden niedrig gehalten werden kann? (Rolle von Second-tier, Einfluss von Frühgeburtlichkeit, Erforderlichkeit von Kontrollblutkarte) Bitte nennen Sie dabei die empfohlenen Cut-Off-Werte und die entsprechenden Positiven Prädiktiven Werte (PPV) bei jedem Untersuchungsschritt.	<u>Labor Hannover:</u> - 1st tier: Propionylcarnitin, Methionin -> 2nd tier: Homocystein, Methionin, 2-Methylcitrat Propionylcarnitin, MMA (LC-MS/MS) - SSW <32 gehäuft; Methionin-Erhöhung nach AS-Infusion; unspezifisch erhöhtes 2-Methylcitrat -> bei PA keine Relevanz - Methionin oft niedrig bei schlechter Blutropfenqualität --> Ktr. Karte i.d.R. erforderlich -> bei PA keine Relevanz - cutoffs 1st tier: C3: <5 nmol/l; Methionin 7-60 nmol/l + C3/C2, C3/C16 sowie Met/Phe Quotienten -> Perzentilen-Berechnung <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Vorgehen bei Propionazidämie und Methylmalonazidurie identisch. Keine Kontrollkarte erforderlich, da Diagnosestellung auf 2 unabhängigen Analysen beruht (Erstmessung Propionylcarnitin, ergänzende Messung mittels 2nd-tier) Siehe: Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders. Monostori P, Klink G, Richter S, et al. PloS One. 2017;12:e0184897. Siehe: Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Dried Blood Spots Katharina J. Weiss et al. Ann Nutr Metab. 2020;76(4):268-276. doi: 10.1159/000508838. Epub 2020 Jul 17. Positive predictive value: 0.10 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Das Screeningverfahren sollte als zweistufiges Verfahren (Second-tier-Verfahren) gestaltet werden. Als Primärparameter (First-tier) werden Parameter aus der Tandem-Massenspektrometrie verwendet, die im Rahmen des Regelscreenings bereits durchgeführt wird. Verwendet werden hier die Parameter Propionylcarnitin (C3) und die Ratio C3/Acetylcarnitin (C3/C2). Als Second-tier-Parameter werden im Trockenblut Methylmalonsäure (MMA) / 3-OH-Propionsäure (3-OH-PA) sowie Methylcitrat (MCA) gemessen (für Details des vorgeschlagenen Algorithmus incl. Perzentilen der verwendeten Cut-offs vgl. Gramer et al. 2020). Der PPV dieses kombinierten Screeningalgorithmus für hierdurch erfassbare Zielkrankheiten lag in der Heidelberger Pilotstudie bei 0,45 mit einer leichten Häufung falsch-positiver Befunde bei Frühgeborenen. Betrachtet man nur die reifgeborenen Kinder, beträgt dieser Wert 0,55 (Gramer et al. 2020). Diese Werte sind mit dem PPV für andere etablierte NGS-Zielkrankheiten vergleichbar und hinsichtlich des großen Nutzens des möglichen Screenings gut vertretbar. Isoliert betrachtet lag der PPV für eine der Zielkrankheiten des 2nd-tier Panels nach V.a. Propionazidämie im Heidelberger Pilotprojekt bei 0,12 (Schnabel et al. 2023). In der gemeinsamen Auswertung der Pilotprojekte in Hannover, München und Heidelberg betrug der PPV für Propionazidämie 0,1 (Maier et al. 2023). Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen,

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	die die erneute Bestimmung der Metaboliten MMA/MCA/3-OH-PA umfasst. Bei deutlichen Auffälligkeiten in der 1. Karte oder spätestens nach erneut auffälliger Kontrollkarte sollte eine Konfirmationsdiagnostik (s. unten) erfolgen.
5. Welche Faktoren haben Einfluss auf die Ergebnisse des Screenings?	<u>Labor Hannover:</u> - Gestationsalter (siehe Punkt 4) - AS-Infusion (siehe Punkt 4) - Blutropfenqualität (siehe Punkt 4) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Keine bekannt. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei Frühgeborenen wurde für den kombinierten Screening-Algorithmus zur Erfassung aller hier diskutierten Zielkrankheiten (2nd-tier-Analysen mit Bestimmung von MMA/MCA/3-OH-PA sowie Hcy) eine leichte Häufung falsch-positiver Befunde berichtet (Gramer et al. 2020). Da bei milden Auffälligkeiten aber zunächst eine Kontrolle im Trockenblut ausreichend ist, die bei Frühgeborenen aufgrund verschiedener Störfaktoren ohnehin häufiger erforderlich ist, entsteht keine relevante Zusatzbelastung für diese Gruppe von Neugeborenen.
Abklärungsdiagnostik	
6. Wer soll im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die weitere Diagnostik vornehmen?	<u>Labor Hannover:</u> - spezialisiertes Stoffwechselzentrum <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Alle Neugeborenen müssen zeitnah in einem Stoffwechselzentrum einer Universitäts-Kinderklinik stationär aufgenommen werden. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen,

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	die die erneute Bestimmung der Metaboliten MCA/3-OH-PA umfasst. Diese Trockenblutprobe kann durch den / die heimatnahe Kinderärzt:in eingesandt werden. Die Konfirmationsdiagnostik (s. unten) bei erneuter Auffälligkeit in der 2. Karte oder bereits initial deutlicher Auffälligkeit sollte in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum erfolgen. Bei hochgradigem Verdacht auf eine Propionazidämie erfolgt dies in Form einer umgehenden stationären Aufnahme im nächstgelegenen Stoffwechselzentrum.
7. Welche Abklärungsdiagnostik sollte zur Anwendung kommen?	<u>Labor Hannover:</u> - organische Säuren (Urin), Propionsäure, 2-Methylcitrat (Plasma) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Bestimmung von Ammoniak, Lactat, Blutgasen, Acylcarnitine (und Aminosäuren) im Plasma, organische Säuren im Urin. Ergänzend Molekulargenetik. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bestimmung von Ammoniak, Laktat, Blutgasen, Acylcarnitinen im Trockenblut, Aminosäuren im Plasma, organischen Säuren im Urin. In Abhängigkeit von den erhobenen Befunden ergänzend Molekulargenetik.
8. In welchem Zeitraum soll die Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden?	<u>Labor Hannover:</u> - frühzeitig in einem Stoffwechselzentrum oder einer pädiatrischen (Intensiv)Abteilung <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Im Rahmen der stationären Aufnahme. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei hochauffälligen Befunden umgehende stationäre Aufnahme im nächstgelegenen Stoffwechselzentrum.

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Erforderliche Therapie	
9. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	<u>Labor Hannover:</u> - Aminosäure-arme Diät; Carnitin-Substitution, Absenkung des Ammoniaks, Vitalkontrolle etc. <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Anabolisierung mittels intravenöser Glucoseinfusion, Proteinrestriktion, Carnitin-Supplementierung. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Für die Propionazidämie liegt eine internationale Leitlinie (in 1. Revision) zur Diagnostik und Therapie vor (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). Die Standardtherapie der Propionazidämie besteht aus einer speziellen Diät und Pharmakotherapie mit L-Carnitin. Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für metabolische Entgleisungen (z. B. bei Infekten, Operationen) gelten. Als weiterer, in den vergangenen Jahren zunehmend angewandter und erfolgversprechender Therapieansatz steht eine Lebertransplantation zur Verfügung. Eine frühzeitige Transplantation wird zunehmend nicht nur für Patienten mit instabiler Stoffwechselsituation oder bei beginnenden Langzeitkomplikationen in Erwägung gezogen, sondern auch als präemptive Maßnahme für frühdiagnostizierte Patienten (Yap et al. 2020, Molema et al. 2021, Chakrapani et al. 2023). Im Rahmen von Studien gibt es Ansätze zu einer mRNA-Therapie und einer Gentherapie.
10. Inwieweit beeinflusst die Therapie das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Vermeidung einer schweren, lebensbedrohlichen metabolischen Dekompensation (inkl. Dialyse). <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Ein NGS auf Propionazidämie ermöglicht eine Identifizierung der Kinder bereits asymptomatisch oder früh symptomatisch auch bei <i>early onset</i>-Verlaufsformen. So können die Kinder früh einer spezifischen symptomatischen Therapie und der regelmäßigen interdisziplinären Betreuung in einem spezialisierten metabolischen Zentrum zugeführt werden, insbesondere sollen schwerwiegende Komplikationen der ersten Entgleisung vermieden werden (Heringer et al. 2016, Mc Crory et al. 2016, Grünert et al. 2012, Haijes et al. 2020, Dionisi-Vici et al. 2006). Folgende Effekte auf den Verlauf der Erkrankung, das Überleben und die Prognose sind beschrieben: Grünert et al. (2012) haben im Rahmen einer retrospektiven Querschnittstudie 55 Propionazidämie-Patienten aus 16 Stoffwechselzentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz verglichen. 20 Patienten wurden im NGS diagnostiziert und 35 im selektiven Screening. Im NGS wurden die Patienten signifikant früher diagnostiziert (Median 6 Tage, Range: 4–13 Tage) als die Patienten im selektiven Screening (Median 12 Tage, Range: 3 Tage bis 8 Jahre). Bei tendenziell geringerer Mortalität in der NGS-Gruppe unterschied sich der Langzeitverlauf hinsichtlich der Häufigkeit metabolischer Entgleisungen und neurologischer Komplikationen sowie kognitiver Beeinträchtigung zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (Grünert et al. 2012). Die Daten stammen allerdings von einer historischen Kohorte, ebenso wie die Studie von Dionisi-Vici et al. (2006). Daten einer Heidelberger Studie zeigen, dass bei Propionazidämie trotz Früherkennung im NGS unter konventioneller Therapie ein symptomatischer

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Krankheitsverlauf mit relevanter Mortalität und verschiedenen Langzeitkomplikationen in der Regel nicht verhindert werden kann (Reischl-Hajiabadi et al. 2024). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass eine Lebertransplantation zunehmend als vielversprechende Therapieoption in Erwägung gezogen wird – nicht nur für Patienten mit instabiler Stoffwechselsituation oder bei beginnenden Langzeitkomplikationen, sondern auch als präemptive Maßnahme für frühdiagnostizierte Patienten (Molema et al. 2021, Chakrapani et al. 2023). In der hier erwähnten Outcome-Studie (Reischl-Hajiabadi et al. 2024) waren keine Patienten mit Organtransplantation enthalten. Heringer et al. (2016) konnten zeigen, dass Patienten, die über NGS detektiert wurden, ein niedrigeres Risiko einer progredienten kardialen Beteiligung haben verglichen zu symptomatisch diagnostizierten Patienten. Haijes et al. (2020) evaluierten vor Einführung des NGS in den Niederlanden die historischen Daten von 76 Patienten und fanden eine mäßige Risikoreduktion für Langzeitschäden durch die erste Stoffwechselkrise. Zudem kommt es ohne ein NGS bei symptomatischen Kindern in der ersten neonatalen Entgleisung immer wieder zu später Diagnose z.B. aufgrund der Fehldiagnose einer Neugeboreneninfektion in der erstbehandelnden Einrichtung. Zusätzlich profitieren die Familie der identifizierten Kinder von der frühen Identifizierung durch die Reduktion der Belastung durch eine lange „<i>diagnostic delay</i>“.
11. Inwieweit ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung entscheidend für das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Günstig bzgl. der postnatalen Mortalität. Kaum Einfluss auf Langzeit-Outcome. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Siehe Frage 10. Die Therapie sollte frühestmöglich begonnen werden.
Sonstige Erkenntnisse	
12. Wie schätzen Sie ein mögliches Schadenspotenzial eines Screenings auf die Zielerkrankung ein (z. B. Verunsicherung der Eltern für den Zeitraum der Befunderhebung)?	<u>Labor Hannover:</u> - Die Propionacidurie ist mit 2nd tier Diagnostik zuverlässig detektierbar, daher ist das Schadenspotenzial bzgl. des Wartens auf einen Kontrollbefund gering <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Im Vergleich zu anderen Zielerkrankungen nicht erhöht. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die Belastung der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund unterscheidet sich nicht von der bei den aktuellen metabolischen Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings. Die Konfirmationsdiagnostik erfolgt in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum, so dass eine fachkompetente Kommunikation mit den Familien auch vor Abschluss der Konfirmationsdiagnostik sichergestellt ist.
13. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Neugeborenen-Screenings auf die Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening?	<u>Labor Hannover:</u> - im Rahmen des Neugeborenen-Screenings und im second tier jeweils 6 Monate <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Da möglicherweise ein hoch sensitives Tandem-MS-Gerät angeschafft werden muss und aufgrund der Etablierung einer neuen Methode erscheint ein zeitlicher Vorlauf von 1 Jahr sinnvoll. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Unter Berücksichtigung der aktuell bereits anstehenden Änderungen der Kinder-Richtlinie (u.a. 2nd-Tier-Strategie für AGS-Screening, neues Mitteilungskonzept) scheint ein Vorlauf von 12 Monaten für die Labore, die noch kein Pilotprojekt für die hier

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	zur Diskussion stehenden Zielkrankheiten durchführen, angemessen. Labore, die bereits ein Pilotprojekt etabliert hatten, könnten innerhalb dieser Übergangsfrist bereits früher mit einer Überführung in das Regelscreening beginnen.
14. Bestehen Bedenken bei einer möglichen Aufnahme in das erweiterte Neugeborenen-Screening hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut bzw. Stanzlingen? Sind in diesem Zusammenhang Limitationen bei den einzelnen Laborverfahren bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - lediglich 1 x 3,2 mm Stanzling, somit keine Bedenken, Nachforderung aufgrund mangelnden Materials eher Rarität, Parameter meist eindeutig einer PA zuzuweisen <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Im Rahmen unserer Evaluationsstudie über 10 Jahre spielte die Menge des aufgetropften Blutes im Vergleich zu anderen Screening-Erkrankungen keine Rolle. Siehe: Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples Esther M. Maier et al. J Inherit Metab Dis. 2023 Nov;46(6):1043-1062. doi: 10.1002/jimd.12671. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37603033 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Nein, keine Bedenken hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut. Das Screening auf die durch Second-tier- Strategien (Hcy / MMA / MCA / 3-OH-PA) erfassbaren Zielkrankheiten kann aus der für das derzeitige Regelscreening verwendeten Screeningprobe durchgeführt werden. Sofern die Karten vorschriftsgemäß mit Blut betropft sind (mind. 4 gut ausgetropfte Kreise), ist die Probenmenge ausreichend. Im Screening-Pilotprojekt in Heidelberg musste nur in sehr seltenen Fällen eine weitere Probe wegen ungenügender Probenmenge angefordert werden.
15. Welche Unterschiede und Limitationen sind bei den einzelnen Laborverfahren zu beachten?	<u>Labor Hannover:</u> - Blutropfenqualität, Beschaffenheit der Anlagen, Expertise des Personals <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Für die Durchführung der 2nd-tier-Teste ist der Einsatz eines hoch sensitiven Tandem-MS-Gerätes erforderlich. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die erforderlichen First-tier-Parameter (s. oben) werden bereits jetzt im Rahmen der Tandem-Massenspektrometrie (MS) erhoben, aber nicht für das derzeitige Regelscreening verwendet. Hier ist also kein zusätzliches Laborverfahren erforderlich, sondern die Etablierung / Programmierung der entsprechenden Algorithmen zur Veranlassung der Second-tier-Untersuchungen (Hcy, MMA, MCA, 3-OH-PA). Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2nd-Tier-Methoden bestimmt werden sollen, ist für diese LC-MS/MS-Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensitiver als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden. Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin-B12-Mangel, die Remethylierungsstörungen, die Methylmalonazidurien und die Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2nd-Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom (vgl. Beschluss des G-BA Prüfung der Kinder-Richtlinie aufgrund aktualisierter Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Absatz 2 Nummer 6 Genodiagnostikgesetz vom 21.03.24) ist ein solches System geeignet.
16. Sind Ihnen externe Qualitätssicherungsmaßnahmen von zertifizierten Laboren bspw. im Rahmen von Ringversuchungen bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Ringversuche (ERNDIM) - Interlaborvergleich über Labor Becker (München) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Bzgl. der quantitativen Analyse von Propionylcarnitin mittels Tandem-MS werden regelmäßig Ringversuche durchgeführt. Proficiency Testing, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) https://nbs.dynamics365portals.us/

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bezüglich der First-tier Parameter aus der Tandem-MS werden bereits jetzt regelmäßig Ringversuche durchgeführt (Proficiency Testing, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) https://nbs.dynamics365portals.us/). Es ist ein Ringversuch des CDC Atlanta vorhanden für Hcy, MMA, MCA im Trockenblut (vgl. https://www.cdc.gov/newborn-screening/php/faqs/index.html). Zusätzlich wäre ein Laboraustausch von Proben zwischen Screeninglaboren zur externen Qualitätssicherung möglich.
17. Sind Ihnen Pilotprojekte zu einem Screening auf Propionazidämie bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Heidelberger Studie "Newborn Screening 2020" (u.a.: Gramer et al.; 2018; World J Pediatr) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> New target diseases in newborn screening Recommendations derived from a pilot study W. Röschinger et al. Monatsschr Kinderheilkd 163, 142–149 (2015). https://doi.org/10.1007/s00112-014-3297-0 Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples Esther M. Maier et al. J Inher Metab Dis. 2023 Nov;46(6):1043-1062. doi: 10.1002/jimd.12671. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37603033 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> An den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg laufen NGS-Pilotprojekte unter Anwendung von Second-tier-Strategien, die auch das Screening auf Propionazidämie umfassen. Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen, die auch die Propionazidämie einschließt. Aus dieser Studie sind bereits Publikationen zum Outcome der im NGS identifizierten

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Kinder mit Propionazidämie hervorgegangen (z.B. Reischl-Hajiabadi et al. 2024).
<u>Anmerkung Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u>	Zusammengefasst ist das Screening auf Propionazidämie sehr gut in das biochemisch basierte NGS zu integrieren. Diese Erkrankung sollte immer gemeinsam mit den weiteren Zielerkrankungen neonataler Vitamin-B ₁₂ -Mangel, Homocystinurie und isolierte und kombinierte Methylmalonazidurien erfasst werden. Patienten mit all diesen Erkrankungen werden bei einem Screening gleichermaßen erfasst, so dass ein Ausblenden der Diagnosen in der Phase der Screeninguntersuchung gar nicht möglich ist (s. Gramer et al 2017, Gramer et al 2020). Auch die Kosten verändern sich nicht. Schließlich sind alle erfassten Erkrankungen bzw. Diagnosen lebensentscheidend und nach einer frühen Diagnostik im NGS durch Therapien positiv beeinflussbar bzw. sogar vermeidbar. Die Gesamthäufigkeit der so gefundenen Erkrankungen beträgt nach den Ergebnissen des Heidelberger Screeningprojektes NGS 2025 1:3.305 Neugeborene (Schnabel et al. 2023).
<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Abkürzungsverzeichnis	
3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure
C0	Freies Carnitin
C2	Acetylcarnitin
C3	Propionylcarnitin
Cbl	Cobalamin
CBS	Cystathionin-β-Synthase
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
E-IMD	The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IBEM-IS	The Inborn Errors of Metabolism Information System
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

MCA	Methylzitat / Methylzitonensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NB	Normbereich
NGS	Neugeborenenenscreening
PA	Propionsäure
PCC	Propionyl-CoA-Carboxylase

Literaturliste Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:

Zielkrankheit Propionazidämie

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Baumgartner MR; Hörster F; Dionisi-Vici C; Haliloglu G; Karall D; Chapman KA; Huemer M; Hochuli M; Assoun M; Ballhausen D; Burlina A; Fowler B, Grünert SC, Grünwald S, Honzik T, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Scholl-Bürgi S, Skovby F, Wijburg F, MacDonald A, Martinelli D, Sass JO, Valayannopoulos V, Chakrapani A
	TI:	Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 2/9 (130) / 2014
2	AU:	Chakrapani A, Stojanovic J, Vara R, De Nictolis F, Spada M, Dionisi-Vici C
	TI:	Safety, efficacy, and timing of transplantation(s) in propionic and methylmalonic aciduria
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/(466-481) / 2023
3	AU:	Dionisi-Vici C; Deodato F; Röschinger W; Rhead W; Wilcken B
	TI:	'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry
	SO:	J Inherit Metab Dis / 29/2-3 (383-9) / 2006
4	AU:	Forny P; Hörster F; Ballhausen D; Chakrapani A; Chapman KA; Dionisi-Vici C; Dixon M; Grünert SC; Grünwald S; Haliloglu G; Hochuli M; Honzik T; Karall D; Martinelli D; Molema F; Sass JO; Scholl-Bürgi S; Tal G; Williams M; Huemer M; Baumgartner MR
	TI:	Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (566-592) / 2021
5	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
6	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
7	AU:	Grünert SC; Müllerleile S; de Silva L; Barth M; Walter M; Walter K; Meissner T; Lindner M; Ensenaer R; Santer R; Bodamer OA; Baumgartner MR; Brunner-Krainz M; Karall D; Haase C; Knerr I; Marquardt T; Hennermann JB; Steinfeld R; Beblo S; Koch HG; Konstantopoulou V; Scholl-Bürgi S; van Teeffelen-Heithoff A; Suormala T; Sperl W; Kraus JP; Superti-Furga A; Schwab KO; Sass JO
	TI:	Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening
	SO:	J Inherit Metab Dis / 35/1 (41-9) / 2012
8	AU:	Haijes HA; Molema F; Langeveld M; Janssen MC; Bosch AM; van Spronsen F; Mulder MF; Verhoeven-Duif NM; Jans JJM; van der Ploeg AT; Wagenmakers MA; Rubio-Gozalbo ME; Brouwers MCGJ; de Vries MC; Langendonk JG; Williams M; van Hasselt PM
	TI:	Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: what to aim, expect, and evaluate from newborn screening?
	SO:	Inherit Metab Dis / 43/3 (424-437) / 2020
9	AU:	Heringer J; Valayannopoulos V; Lund AM; Wijburg FA; Freisinger P; Barić I; Baumgartner MR; Burgard P; Burlina AB; Chapman KA; I Saladelafont EC; Karall D; Mühlhausen C; Riches V; Schiff M; Sykut-Cegielska J; Walter JH; Zeman J; Chabrol B; Kölker S; additional individual contributors of the E-IMD consortium
	TI:	Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / 39/3 (341-353) / 2016
10	AU:	Kölker S; Garcia-Cazorla A; Valayannopoulos V; Lund AM; Burlina AB; Sykut-Cegielska J; Wijburg FA; Teles EL; Zeman J; Dionisi-Vici C; Barić I; Karall D; Augoustides-Savvopoulou P; Akglaede L; Arnoux JB; Avram P; Baumgartner MR; Blasco-Alonso J; Chabrol B; Chakrapani A; Chapman K; I Saladelafont EC; Couce ML; de Meirleir L; Dobbelaere D; Dvorakova V; Furlan F; Gleich F; Gradowska W; Grünwald S; Jalan A; Häberle J; Haege G; Lachmann R; Laemmle A; Langereis E; de Lonlay P; Martinelli D; Matsumoto

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		S; Mühlhausen C; de Baulny HO; Orteiz C; Peña-Quintana L; Ramadža DP; Rodrigues E; Scholl-Bürgi S; Sokal E; Staufner C; Summar ML; Thompson N; Vara R; Pinera IV; Walter JH; Williams M; Burgard P
	TI:	The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1041-57) / 2015
11	AU:	Maier EM, Mütze U, Janzen N, Steuerwald U, Nennstiel U, Odenwald B, Schuhmann E, Lotz-Havla AS, Weiss KJ, Hammersen J, Weigel C, Thimm E, Grünert SC, Hennermann JB, Freisinger P, Krämer J, Das AM, Illsinger S, Gramer G, Fang-Hoffmann J, Garbade SF, Okun JG, Hoffmann GF, Kölker S, Röschinger W
	TI:	Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/6 (1043-1062) / 2023
12	AU:	McCorry NM; Edick MJ; Ahmad A; Lipinski S; Scott Schwoerer JA; Zhai S; Justice K; Cameron CA; Berry SA; Pena LD; Inborn Errors of Metabolism Collaborative
	TI:	Comparison of Methods of Initial Ascertainment in 58 Cases of Propionic Acidemia Enrolled in the Inborn Errors of Metabolism Information System Reveals Significant Differences in Time to Evaluation and Symptoms at Presentation
	SO:	J Pediatr / 180 (200-205.e8) / 2017
13	AU:	Molema F, Martinelli D, Hörster F, Kölker S, Tangeraas T, de Koning B, Dionisi-Vici C, Williams M; additional individual contributors of MetabERN.
	TI:	Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data.
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (593-605) / 2021
14	AU:	Reischl-Hajabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, Posset R, Lommer-Steinhoff S, Grünert SC, Thimm E, Freisinger P, Hennermann JB, Krämer J, Gramer G, Lenz D, Christ S, Hörster F, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Mütze U
	TI:	Outcomes after newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia and homocystinurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / doi: 10.1002/jimd.12731. Epub ahead of print. PMID: 38563533 / 2024
15	AU:	Schnabel E, Kölker S, Gleich F, Feyh P, Hörster F, Haas D, Fang-Hoffmann J, Morath M, Gramer G, Röschinger W, Garbade SF, Hoffmann GF, Okun JG, Mütze U.
	TI:	Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria.
	SO:	Nutrients / 15/15 (3355) / 2023
16	AU:	Wongkittichote P; Ah Mew N; Chapman KA
	TI:	Propionyl-CoA carboxylase - A review
	SO:	Mol Genet Metab / 122/4 (145-152) / 2017

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
17	AU:	Yap S; Vara R; Morais A
	TI:	Post-transplantation Outcomes in Patients with PA or MMA: A Review of the Literature
	SO:	Adv Ther / 37/5 (1866-1896) / 2020
18	AU:	Yorifuji T; Kawai M; Muroi J; Mamada M; Kurokawa K; Shigematsu Y; Hirano S; Sakura N; Yoshida I; Kuhara T; Endo F; Mitsubuchi H; Nakahata T
	TI:	Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications
	SO:	Hum Genet / 111/2 (161-5) / 2002

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Einholung von Sachverständigenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im ENS. Sollten, Ihrer Meinung nach, wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Sachverständigen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie ihre Antworten abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Labor Hannover: Leistungserbringer (Routine-Diagnostiklabor, Neugeborenen-Screening)

Labor Becker MVZ GbR, München: Leistungserbringer

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer, MBA (Leiterin der Abteilung für angeborene Stoffwechselerkrankungen Ärztliche Leitung Neugeborenencreening und Stoffwechsellabor Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Antworten



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-screening (ENS)

Stand: 25.04.2024

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug zur Zielkrankheit **Methylmalonazidurie**.

Prävalenz	
1. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt?	<u>Labor Hannover:</u> lediglich Angaben zur kumulierten globalen Prävalenz (mit/ohne Homocys.): 1:50.000 <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Geburten 2021: 795.492 (DGNS-Report, https://www.screening-dgns.de/) Prävalenz: 1:148.105 Zu erwartende Zahl an Neuerkrankungen pro Jahr: 5.37 Siehe: Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples Esther M. Maier et al. J Inherit Metab Dis. 2023 Nov;46(6):1043-1062. doi: 10.1002/jimd.12671. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37603033 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die sog. isolierten Methylmalonazidurie bezeichnen eine ätiologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die biochemisch durch eine erhöhte Konzentration von Methylmalonsäure (MMA) in Blut und anderen Körperflüssigkeiten gekennzeichnet sind. Im Gegensatz zu den sog. kombinierten Methylmalonazidurie findet sich keine erhöhte Konzentration von Homocystein. Im Einzelnen handelt es sich um eine komplette (<i>mut</i>⁰-Typ) oder partielle Defizienz (<i>mut</i>-Typ) der Methylmalonyl-CoA-Mutase (<i>MMUT</i>-Gen) oder angeborene Defekte im Stoffwechsel des Cofaktors Adenosylcobalamin (<i>cblA</i>-Typ, <i>MMAA</i>-Gen; <i>cblB</i>-Typ, <i>MMAB</i>-Gen):

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	OMIM #25100: Methylmalonazidämie, <i>mut</i>-Typ (beinhaltet <i>mut⁰</i>- und <i>mut</i>-Typ) OMIM #25110: Methylmalonazidämie, <i>cblA</i>-Typ OMIM #25110: Methylmalonazidämie, <i>cblB</i>-Typ Das mitochondriale Enzym Methylmalonyl-CoA Mutase (MCM) ist in einem Stoffwechselweg lokalisiert, der die gemeinsame Endstrecke im Abbau verschiedener Aminosäuren (Isoleuzin, Methionin, Threonin und Valin), ungeradzahlige Fettsäuren und Abbauprodukte von Darmbakterien mit der zellulären Energiegewinnung im Zitratzyklus verbindet (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021, Hörster et al. 2021). Die isolierten Methylmalonazidurien gehören zu den seltenen Erkrankungen mit einer weltweiten kumulativen Prävalenz von 1:50.000 (Baumgartner et al. 2014), die regional sehr unterschiedlich sein kann: So findet die Neugeborenen-Screening (NGS) Pilotstudie aus Heidelberg [NGS 2025; Universitätsklinikum Heidelberg: Pilotprojekt NGS 2020/ NGS 2025 (uni-heidelberg.de); Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann] für die isolierten Methylmalonazidurien eine Geburtsprävalenz von etwa 1:110.000 Neugeborenen (Schnabel et al. 2023), einer Pilotstudie aus Bayern etwa 1:300.000 Neugeborene (Weiss et al. 2020) und eine Studie aus Spanien 1:150.000 Neugeborene (Martin-Rivada et al. 2022). In der Gesamtkohorte der NGS-Pilotprojekte an den Standorten München, Hannover und Heidelberg (Maier et al. 2023) wurde unter 1.777.264 gescreenten Kindern eine Geburtsprävalenz für Methylmalonazidurie von 1:148.105 ermittelt (Maier et al. 2023).
2. In welcher Ausprägung (z. B. akut, subakut, chronisch) und in welchem Alter wird derzeit die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?	<u>Labor Hannover:</u> akut <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> In aller Regel (schwere Form) akut in den ersten Lebenstagen. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Bei den isolierten Methylmalonazidurien treten erste Symptome bei je nach Schweregrad der Erkrankung innerhalb der ersten Lebensstage (<i>early onset</i>; 2-3 Tage) bzw. des ersten Lebensjahres (<i>late onset</i>; 3-6 Monate) auf (Kölker et al. 2015). Eine Studie, die die Latenz bis zum Auftreten von Symptomen auch hinsichtlich des möglichen Nutzens eines NGS (Befund bis Tag 8) evaluierte, konnte zeigen, dass am 8. Lebenstag noch 59% cbl⁻ - und 72% der cbl⁺-Patienten asymptomatisch sind und prä-symptomatisch behandelt werden könnten (Heringer et al. 2016). Im Rahmen eines bayrischen Pilotprojektes wurden insgesamt 4 Neugeborene mit isolierter Methylmalonazidämie identifiziert, davon waren 3 bei Eintreffen des Screeningergebnisses bereits symptomatisch (Weiss et al. 2020). Im Heidelberger Pilotprojekt wurden 3 von 5 Patienten mit Methylmalonazidurie durch das NGS präsymptomatisch detektiert, 2 Patienten mit mut⁻-Typ der Methylmalonazidurie zeigten lediglich eine milde Hyperammonämie (Schnabel et al. 2023). In der gemeinsamen Auswertung der NGS-Pilotprojekte an den Standorten München, Hannover und Heidelberg (Maier et al. 2023) waren von 11 konfirmierten Patienten mit Methylmalonazidurie 5 Patienten symptomatisch bei NGS Befund, 3 waren asymptomatisch (3 weitere ohne Angabe).
Zeitpunkt des Screenings	
3. Bitte schildern Sie den Krankheitsverlauf und schätzen Sie die Eilbedürftigkeit der Therapie der Erkrankung ein?	<u>Labor Hannover:</u> Häufig frühe Entgleisung (innerhalb weniger Tage nach Geburt) mit nachhaltigen negativen Effekten, daher bei Diagnostik Eile geboten (Notfall) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Schwere, lebensbedrohliche metabolische Dekompensation mit Ketoazidose, Enzephalopathie, Lethargie bis Koma. Frühe therapeutische Intervention hoch dringend. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Der Krankheitsverlauf ist durch das wiederholte Auftreten akuter, potentiell lebensbedrohlicher Stoffwechselentgleisungen gekennzeichnet, die bereits im Neugeborenenalter zu einer irreversiblen

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	ZNS-Schädigung führen können. Betroffene entwickeln im Langzeitverlauf zudem eine chronisch progrediente Multiorgan-Beteiligung (Baumgartner et al. 2014). Hierbei sind besonders neurologische (Epilepsie, Entwicklungs- und Bewegungsstörungen) und renale Manifestationen (chronische Niereninsuffizienz) hervorzuheben. Seltener treten Pankreatitis, Optikusatrophie und Kardiomyopathie auf. Die akute Stoffwechselentgleisung manifestiert sich zunächst unspezifisch mit Inappetenz, Erbrechen und einer Sepsis-artigen Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung der Vigilanz bis hin zum Koma. Typische Laborauffälligkeiten sind eine metabolische Azidose und eine Hyperammonämie. Insbesondere in der Neugeborenenzeit ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zu häufigen Krankheitsbildern wie der Neugeboreneninfektion oder anderen Stoffwechselkrankheiten eine große Herausforderung (Baumgartner et al. 2014). Im Rahmen der ersten Entgleisung können bleibende Hirnschädigungen (insbesondere der Basalganglien) entstehen, die den Krankheitsverlauf von Beginn an durch extrapyramidale Bewegungs- und Entwicklungsstörungen ungünstig beeinflussen. Studien zum Krankheitsverlauf unterscheiden zwischen einer frühen (early onset, d.h. Neugeborenenphase und späten (late onset, d.h. nach der Neugeborenenphase) klinischen Manifestation der Erkrankung. Diese Unterteilung ist auch für das Neugeborenencreening relevant (Kölker et al. 2015, Heringer et al. 2016, Haijes et al. 2020). Die vier ätiologischen Krankheitsgruppen (mut0, mut-, cblA, cblB) unterscheiden sich im Schweregrad des klinischen Phänotyps (Hörster et al. 2007, Hörster et al. 2009 und Baumgartner et al. 2014). Ein Ansprechen auf eine Supplementation mit Hydroxycobalamin (OH-Vitamin B12; cbl+), die häufig beim cblA-Typ, aber nur selten beim cblB-Typ und nicht beim mut-Typ zu finden ist, ist prognostisch günstiger, als ein fehlendes Ansprechen auf Hydroxycobalamin (cbl-) (Hörster et al. 2007, Hörster et al. 2009, Hörster et al. 2021, Forny et al. 2021). cbl+-Patienten haben eine höhere Lebenserwartung und

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	entwickeln seltener und später neurologische und renale Organkomplikationen als cbl--Patienten (Hörster et al. 2020). Vor dem Einsetzen der ersten Stoffwechselentgleisung unterscheiden sich die beiden Patientengruppen hingegen nicht in ihrer klinischen Präsentation (Hörster et al. 2020). Um ein Ansprechen auf Hydroxycobalamin sicher festzustellen oder auszuschließen, sollte es nach einem standardisierten Protokoll untersucht werden (Baumgartner et al. 2014). Die Therapie sollte frühestmöglich erfolgen. Bei hochgradigem Verdacht auf eine schwere Form der Methylmalonazidurie sollte daher eine umgehende stationäre Aufnahme im Stoffwechselzentrum erfolgen. Bei milderer Auffälligkeiten im Neugeborenen-Screening und gutem klinischen Allgemeinbefinden des Kindes kann eine kurzfristige ambulante Vorstellung ausreichend sein.
Durchführung des Screenings	
4. Wie soll der Screeningalgorithmus gestaltet werden, sodass die Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden niedrig gehalten werden kann? (Rolle von Second-tier, Einfluss von Frühgeburtlichkeit, Erforderlichkeit von Kontrollblutkarte) Bitte nennen Sie dabei die empfohlenen Cut-Off-Werte und die entsprechenden Positiven Prädiktiven Werte (PPV) bei jedem Untersuchungsschritt.	<u>Labor Hannover:</u> - 1st tier: Propionylcarnitin, Methionin -> 2nd tier: Homocystein, Methionin, 2-Methylcitrat, Propionylcarnitin, MMA (LC-MS/MS) - SSW <32 gehäuft: Methionin-Erhöhung nach AS-Infusion; unspezifisch erhöhtes 2-Methylcitrat -> bei MMA keine Relevanz - Methionin oft niedrig bei schlechter Bluttröpfchenqualität -->Ktr. Karte i.d.R. erforderlich ->bei MMA keine Relevanz - cutoffs 1st tier: Propionylcarnitin: <5 nmol/l; Methionin 7-60 nmol/l + C3/C2, C3/C16 sowie Met/Phe Quot. -> Perzentilen-Berechnung <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Vorgehen bei Methylmalonazidurie und Propionazidämie identisch.

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Keine Kontrollkarte erforderlich, da Diagnosestellung auf 2 unabhängigen Analysen beruht (Erstmessung Propionylcarnitin, ergänzende Messung mittels 2nd-tier) Siehe: Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders. Monostori P, Klink G, Richter S, et al. PloS One. 2017;12:e0184897. Siehe: Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million Dried Blood Spots Katharina J. Weiss et al. Ann Nutr Metab. 2020;76(4):268-276. doi: 10.1159/000508838. Epub 2020 Jul 17. Between June 1, 2011, and December 31, 2018, 1,195,850 samples from Bavarian newborns were analyzed. Among them, 3,595 (0.3%) NBS samples showed an elevated concentration of the first-tier metabolite C3 and its respective ratios according to the cutoff criteria described above and thus triggered second-tier analysis. In 37 newborns (0.003%; 1/32,000), an elevated concentration of MMA was detected, and diagnostic workup was initiated. Positive predictive value: 0.27 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Das Screeningverfahren sollte als zweistufiges Verfahren (Second-tier-Verfahren) gestaltet werden. Als Primärparameter (First-tier) werden Parameter aus der Tandem-Massenspektrometrie verwendet, die im Rahmen des Regelscreenings bereits durch-

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	geführt wird. Verwendet werden hier die Parameter Propionylcarnitin (C3) und die Ratio C3/Acetylcarnitin (C3/C2). Als Second-tier-Parameter werden im Trockenblut Methylmalonsäure (MMA) / 3-OH-Propionsäure (3-OH-PA) sowie Methylcitrat (MCA) gemessen (für Details des vorgeschlagenen Algorithmus incl. Perzentilen der verwendeten Cut-offs vgl. Gramer et al. 2020). Der PPV dieses kombinierten Screeningalgorithmus für hierdurch erfassbare Zielkrankheiten lag in der Heidelberger Pilotstudie bei 0,45 mit einer leichten Häufung falsch-positiver Befunde bei Frühgeborenen. Betrachtet man nur die reifgeborenen Kinder, beträgt dieser Wert 0,55 (Gramer et al. 2020). Diese Werte sind mit dem PPV für andere etablierte NGS-Zielkrankheiten vergleichbar und hinsichtlich des großen Nutzens des möglichen Screenings gut vertretbar. Isoliert betrachtet lag der PPV für eine der Zielkrankheiten des 2nd-tier Panels nach V.a. isolierte Methylmalonazidurie im Heidelberger Pilotprojekt bei 0,47 (Schnabel et al. 2023). In der gemeinsamen Auswertung der Pilotprojekte in Hannover, München und Heidelberg betrug der PPV für Methylmalonazidurien 0,27 (Maier et al. 2023). Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen, die die erneute Bestimmung der Metaboliten MMA/MCA/3-OH-PA (und Hcy) umfasst. Bei deutlichen Auffälligkeiten in der 1. Karte oder spätestens nach erneut auffälliger Kontrollkarte sollte eine Konfirmationsdiagnostik (s. unten) erfolgen.
5. Welche Faktoren haben Einfluss auf die Ergebnisse des Screenings?	<u>Labor Hannover:</u> - Gestationsalter (siehe Punkt 4) - AS-Infusion (siehe Punkt 4) - Bluttropfenqualität (siehe Punkt 4) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Keine bekannt. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei Frühgeborenen wurde für den kombinierten Screening-Algorithmus zur Erfassung aller hier diskutierten Zielkrankheiten (2nd-tier-Analysen mit Bestimmung von MMA/MCA/3-OH-PA sowie Hcy) eine leichte Häufung falsch-positiver Befunde berichtet (Gramer et al. 2020). Da bei milden Auffälligkeiten aber zunächst eine Kontrolle im Trockenblut ausreichend ist, die bei Frühgeborenen aufgrund verschiedener Störfaktoren ohnehin häufiger erforderlich ist, entsteht keine relevante Zusatzbelastung für diese Gruppe von Neugeborenen. Erhöhungen von Methylmalonsäure im Neugeborenen-Screening können auch durch einen neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel bedingt sein. Weitere Details hierzu s. separate Stellungnahme.
Abklärungsdiagnostik	
6. Wer soll im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die weitere Diagnostik vornehmen?	<u>Labor Hannover:</u> - spezialisiertes Stoffwechselzentrum <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Alle Neugeborenen müssen zeitnah in einem Stoffwechselzentrum einer Universitäts-Kinderklinik stationär aufgenommen werden. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen, die die erneute Bestimmung von MMA/MCA umfasst. Diese Trockenblutprobe kann durch den / die heimatnahe Kinderärzt:in eingesandt werden. Die Konfirmationsdiagnostik (s. unten) bei erneuter Auffälligkeit in der 2. Karte oder bereits initial deutlicher Auffälligkeit sollte in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum erfolgen. Bei hochgradigem Verdacht auf eine Methylmalonazidurie erfolgt dies

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	in Form einer umgehenden stationären Aufnahme im nächstgelegenen Stoffwechselzentrum.
7. Welche Abklärungsdiagnostik sollte zur Anwendung kommen?	<u>Labor Hannover:</u> - organ. Säuren (Urin); Methylmalonsäure, Propionsäure, 2-Methylcitrat (Plasma) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Bestimmung von Ammoniak, Lactat, Blutgasen, Acylcarnitine (und Aminosäuren) im Plasma, organische Säuren im Urin. Ergänzend Molekulargenetik. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bestimmung von Ammoniak, Laktat, Blutgasen, Acylcarnitinen im Trockenblut, Aminosäuren + Homocystein im Plasma, organische Säuren im Urin (ggf. Quantifizierung von Methylmalonsäure im Urin und Plasma mit stabiler Isotopenverdünnung), Vitamin B₁₂, Folsäure. In Abhängigkeit von den erhobenen Befunden ergänzend Molekulargenetik
8. In welchem Zeitraum soll die Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden?	<u>Labor Hannover:</u> - frühzeitig in einem Stoffwechselzentrum oder einer pädiatrischen (Intensiv)Abteilung <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Im Rahmen der stationären Aufnahme. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei hochauffälligen Befunden umgehende stationäre Aufnahme im nächstgelegenen Stoffwechselzentrum, bei milderer Auffälligkeiten und gutem Allgemeinbefinden kurzfristige ambulante Vorstellung, z.B. am nächsten Werktag.
Erforderliche Therapie	
9. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	<u>Labor Hannover:</u> - AS-arme Diät; Carnitin-Substitution <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Anabolisierung mittels intravenöser Glucoseinfusion, Proteinrestriktion, Carnitin-Supplementierung. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Für die isolierten Methylmalonazidurien liegt eine internationale Leitlinie (inzwischen in 1. Revision) zur Diagnostik und Therapie vor (Baumgartner et al. 2014 und Forny et al. 2021). Die Standardtherapie der Methylmalonazidurie besteht aus einer speziellen Diät und Pharmakotherapie mit L-Carnitin. Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für metabolische Entgleisungen (z.B. bei Infekten, Operationen) gelten. Die Supplementation mit Hydroxycobalamin hat für responsive Patienten eine besondere Bedeutung und sollte nach einem standardisierten Protokoll überprüft werden (Baumgartner et al. 2014). Als weiterer Therapieansatz steht eine Lebertransplantation bzw. die kombinierte Leber-Nieren-Transplantation zur Verfügung (Chakrapani et al. 2023, Yap et al. 2020; Dello Strogolo et al. 2022; Martinelli et al. 2023, Molema et al. 2021; Sen et al. 2022). Es konnte gezeigt werden, dass eine Transplantation eine positive Auswirkung auf das neurologische Outcome bei Methylmalonazidurie hat (Martinelli et al. 2023). Eine frühzeitige Transplantation wird zunehmend nicht nur für Patienten mit instabiler Stoffwechselsituation oder bei beginnenden Langzeitkomplikationen in Erwägung gezogen, sondern auch als präemptive Maßnahme für frühdiagnostizierte Patienten (Molema et al. 2021, Chakrapani A et al. 2023, Martinelli et al. 2023). Bislang nur in Studien verfügbar sind Ansätze zu einer mRNA-Therapie (ClinicalTrials.gov ID

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	NCT04899310 NCT05295433) und einer Genersatztherapie (ClinicalTrials.gov ID NCT04581785).
10. Inwieweit beeinflusst die Therapie das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Vermeidung einer schweren, lebensbedrohlichen metabolischen Dekompensation (inkl. Dialyse). <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Ein NGS auf isolierte Methylmalonazidämien ermöglicht eine Identifizierung der Kinder bereits asymptomatisch oder früh symptomatisch – auch bei early onset-Verlaufsformen. So können betroffene Kinder früh einer spezifischen metabolischen Therapie und der regelmäßigen interdisziplinären Betreuung in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum zugeführt werden, insbesondere sollen schwerwiegende Komplikationen der ersten Entgleisung verhindert werden (Heringer et al. 2016; Haijes et al. 2020, Dionisi-Vici et al. 2006). Zudem kommt es ohne ein Neugeborenencreening bei symptomatischen Kindern in der ersten neonatalen Entgleisung immer wieder zu später Diagnose z.B. aufgrund der Fehldiagnose einer Neugeboreneninfektion in der erstbehandelnden Einrichtung. Allerdings kann bei schweren Formen der Methylmalonazidurie (mut⁰) trotz Früherkennung im Neugeborenencreening ein symptomatischer Krankheitsverlauf mit verschiedenen Langzeitkomplikationen in der Regel nicht verhindert werden (Reischl-Hajiabadi et al. 2024). Ein deutlicher Vorteil einer frühen Therapie besteht insbesondere für Kinder mit attenuierten und damit häufig Vitamin-responsiven Krankheitsformen, die ebenfalls über den vorgeschlagenen Screeningalgorithmus detektiert werden können (Schnabel et al. 2023, Reischl-Hajiabadi et al. 2024).

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Zusätzlich bleibt Familien früh diagnostizierter Kinder die Belastung einer langen diagnostischen Odyssee erspart.
11. Inwieweit ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung entscheidend für das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Günstig bzgl. der postnatalen Mortalität. Kaum Einfluss auf Langzeit-Outcome. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Siehe Frage 10. Die Therapie sollte frühestmöglich begonnen werden.
Sonstige Erkenntnisse	
12. Wie schätzen Sie ein mögliches Schadenspotenzial eines Screenings auf die Zielerkrankung ein (z. B. Verunsicherung der Eltern für den Zeitraum der Befunderhebung)?	<u>Labor Hannover:</u> - Die Methylmalonacidurie ist mit 2nd tier Diagnostik zuverlässig festzustellen, daher ist das Schadenspotenzial bzgl. des Wartens auf einen Kontrollbefund gering <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Im Vergleich zu anderen Zielerkrankungen nicht erhöht. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die Belastung der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund unterscheidet sich nicht von der bei den aktuellen metabolischen Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings. Die Konfirmationsdiagnostik erfolgt in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum, so dass eine fachkompetente Kommunikation mit den Familien auch vor Abschluss der Konfirmationsdiagnostik sichergestellt ist.
13. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Neugeborenen-Screenings auf die Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening?	<u>Labor Hannover:</u> - ca. 6 Monate <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Da möglicherweise ein hoch sensitives Tandem-MS-Gerät angeschafft werden muss und aufgrund

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	der Etablierung einer neuen Methode erscheint ein zeitlicher Vorlauf von 1 Jahr sinnvoll. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Unter Berücksichtigung der aktuell bereits anstehenden Änderungen der Kinder-Richtlinie (u.a. 2nd-Tier-Strategie für AGS-Screening, neues Mitteilungskonzept) scheint ein Vorlauf von 12 Monaten für die Labore, die noch kein Pilotprojekt für die hier zur Diskussion stehenden Zielkrankheiten durchführen, angemessen. Labore, die bereits ein Pilotprojekt etabliert hatten, könnten innerhalb dieser Übergangsfrist bereits früher mit einer Überführung in das Regelscreening beginnen.
14. Bestehen Bedenken bei einer möglichen Aufnahme in das erweiterte Neugeborenen-Screening hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut bzw. Stanzlingen? Sind in diesem Zusammenhang Limitationen bei den einzelnen Laborverfahren bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - lediglich 1 x 3,2 mm Stanzling, somit keine Bedenken, Nachforderung aufgrund mangelnden Materials eher Rarität, Parameter meist eindeutig einer Methylmalonacidurie zuzuweisen <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Im Rahmen unserer Evaluationsstudie über 10 Jahre spielte die Menge des aufgetropften Blutes im Vergleich zu anderen Screening-Erkrankungen keine Rolle. Siehe: Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples Esther M. Maier et al. J Inherit Metab Dis. 2023 Nov;46(6):1043-1062. doi: 10.1002/jimd.12671. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37603033 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Nein, keine Bedenken hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut. Das Screening auf die durch Second-tier- Strategien (Hcy / MMA / MCA / 3-OH-PA) erfassbaren Zielkrankheiten kann aus der für das derzeitige Regelscreening verwendeten Screeningprobe durchgeführt werden. Sofern die Karten vorschriftsgemäß mit Blut betropft sind (mind. 4 gut ausgetropfte Kreise), ist die Probenmenge ausreichend. Im Screening-Pilotprojekt in Heidelberg musste nur in sehr seltenen Fällen eine weitere

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Probe wegen ungenügender Probenmenge angefordert werden.
15. Welche Unterschiede und Limitationen sind bei den einzelnen Laborverfahren zu beachten?	<u>Labor Hannover:</u> - Blutropfenqualität, Beschaffenheit der Anlagen, Expertise des Personals <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Für die Durchführung der 2nd-tier-Teste ist der Einsatz eines hoch sensitiven Tandem-MS-Gerätes erforderlich. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die erforderlichen First-tier-Parameter (s. oben) werden bereits jetzt im Rahmen der Tandem-Massenspektrometrie (MS) erhoben, aber nicht für das derzeitige Regelscreening verwendet. Hier ist also kein zusätzliches Laborverfahren erforderlich, sondern die Etablierung / Programmierung der entsprechenden Algorithmen zur Veranlassung der Second-tier-Untersuchungen (Hcy, MMA, MCA, 3-OH-PA). Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2nd-Tier-Methoden bestimmt werden sollen, ist für diese LC-MS/MS-Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensibler als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden. Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin-B12-Mangel, die Remethylierungsstörungen, die Methylmalonazidurien und die Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2nd-Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom (vgl. Beschluss des G-BA Prüfung der Kinder-Richtlinie aufgrund aktualisierter Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Absatz 2 Nummer 6 Genodiagnostikgesetz vom 21.03.24) ist ein solches System geeignet.

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

16. Sind Ihnen externe Qualitätssicherungsmaßnahmen von zertifizierten Laboren bspw. im Rahmen von Ringversuchungen bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Ringversuche (ERNDIM) - Interlaborvergleich über Labor Becker (München) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Bzgl. der quantitativen Analyse von Propionylcarnitin mittels Tandem-MS werden regelmäßig Ringversuche durchgeführt. Proficiency Testing, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) https://nbs.dynamics365portals.us/ Die quantitativen Messungen mittels 2nd-tier von Methylmalonsäure, Methylcitrat und 3-Hydroxy-Propionsäure unterliegen keinen externen Qualitätssicherungsmaßnahmen. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bezüglich der First-tier Parameter aus der Tandem-MS werden bereits jetzt regelmäßig Ringversuche durchgeführt (Proficiency Testing, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) https://nbs.dynamics365portals.us/). Es ist ein Ringversuch des CDC Atlanta vorhanden für Hcy, MMA, MCA im Trockenblut (vgl. https://www.cdc.gov/newborn-screening/php/faqs/index.html). Zusätzlich wäre ein Laboraustausch von Proben zwischen Screeninglaboren zur externen Qualitätssicherung möglich.
17. Sind Ihnen Pilotprojekte zu einem Screening auf Methylmalonazidurie bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Heidelberger Studie "Newborn Screening 2020" (u.a.: Gramer et al.; 2018; World J Pediatr) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> New target diseases in newborn screening Recommendations derived from a pilot study W. Röschinger et al. Monatsschr Kinderheilkd 163, 142–149 (2015). https://doi.org/10.1007/s00112-014-3297-0 Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Esther M. Maier et al. J Inherit Metab Dis. 2023 Nov;46(6):1043-1062. doi: 10.1002/jimd.12671. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37603033 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> An den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg laufen NGS-Pilotprojekte unter Anwendung von Second-tier-Strategien, die auch das Screening auf Methylmalonazidurien umfassen. Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen, die auch die Methylmalonazidurien einschließt. Aus dieser Studie sind bereits Publikationen zum Outcome der im NGS identifizierten Kinder mit Methylmalonazidurien hervorgegangen (Schnabel et al. 2023, Reischl-Hajiabadi et al. 2024).												
<u>Anmerkung Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u>	Der Algorithmus für das NGS auf isolierte Methylmalonazidämien identifiziert aufgrund der gleichen Biomarker (C3 als 1st Tier mit Homocystein und Methylmalonsäure als 2nd Tier) auch Kinder mit Methylmalonazidämien, Vitamin B12-Mangel und kombinierten Remethylierungsstörungen (Cobalamin cblC-, cblD-, cblF-, cblJ-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt). Ein Screening ist daher stets nur in Form eines gemeinsamen NGS Algorithmus (s. Gramer et al 2017, Gramer et al 2020) für Vitamin B12-Mangel, Propionazidämie, Methylmalonazidurien und Homocystinurien sinnvoll.												
<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Abkürzungsverzeichnis <table> <tr> <td>3-OH-PA</td><td>3-Hydroxypropionsäure</td></tr> <tr> <td>C0</td><td>Freies Carnitin</td></tr> <tr> <td>C2</td><td>Acetylcarnitin</td></tr> <tr> <td>C3</td><td>Propionylcarnitin</td></tr> <tr> <td>Cbl</td><td>Cobalamin</td></tr> <tr> <td>CBS</td><td>Cystathionin-β-Synthase</td></tr> </table>		3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure	C0	Freies Carnitin	C2	Acetylcarnitin	C3	Propionylcarnitin	Cbl	Cobalamin	CBS	Cystathionin-β-Synthase
3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure												
C0	Freies Carnitin												
C2	Acetylcarnitin												
C3	Propionylcarnitin												
Cbl	Cobalamin												
CBS	Cystathionin-β-Synthase												

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
E-IMD	The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IBEM-IS	The Inborn Errors of Metabolism Information System
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitat / Methylzitronensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NB	Normbereich
NGS	Neugeborenenenscreening
PA	Propionsäure
PCC	Propionyl-CoA-Carboxylase

Literaturliste Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:

Zielkrankheit Methylmalonazidurie

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Baumgartner MR; Hörster F; Dionisi-Vici C; Haliloglu G; Karall D; Chapman KA; Huemer M; Hochuli M; Assoun M; Ballhausen D; Burlina A; Fowler B; Grünert SC; Grünewald S; Honzik T; Merinero B; Pérez-Cerdá C; Scholl-Bürgi S; Skovby F; Wijburg F; MacDonald A; Martinelli D; Sass JO; Valayannopoulos V; Chakrapani A
	TI:	Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 2/9 (130) / 2014
2	AU:	Chakrapani A, Stojanovic J, Vara R, De Nictolis F, Spada M, Dionisi-Vici C
	TI:	Safety, efficacy, and timing of transplantation(s) in propionic and methylmalonic aciduria
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/(466-481) / 2023
3	AU:	Dionisi-Vici C; Deodato F; Röschinger W; Rhead W; Wilcken B
	TI:	'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry
	SO:	J Inherit Metab Dis / 29/2-3 (383-9) / 2006
4	AU:	Forny P; Hörster F; Ballhausen D; Chakrapani A; Chapman KA; Dionisi-Vici C; Dixon M; Grünert SC; Grunewald S; Haliloglu G; Hochuli M; Honzik T; Karall D; Martinelli D; Molema F; Sass JO; Scholl-Bürgi S; Tal G; Williams M; Huemer M; Baumgartner MR
	TI:	Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (566-592) / 2021
5	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
6	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
7	AU:	Haijes HA; Molema F; Langeveld M; Janssen MC; Bosch AM; van Spronsen F; Mulder MF; Verhoeven-Duif NM; Jans JJM; van der Ploeg AT; Wagenmakers MA; Rubio-Gozalbo ME; Brouwers MCGJ; de Vries MC; Langendonk JG; Williams M; van Hasselt PM
	TI:	Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: what to aim, expect, and evaluate from newborn screening?
	SO:	Inherit Metab Dis / 43/3 (424-437) / 2020
8	AU:	Heringer J; Valayannopoulos V; Lund AM; Wijburg FA; Freisinger P; Barić I; Baumgartner MR; Burgard P; Burlina AB; Chapman KA; I Saladelafont EC; Karall D; Mühlhausen C; Riches V; Schiff M; Sykut-Cegielska J; Walter JH; Zeman J; Chabrol B; Kölker S
	TI:	Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / 39/3 (341-353) / 2016
9	AU:	Hörster F; Baumgartner MR; Viardot C; Suormala T; Burgard P; Fowler B; Hoffmann GF; Garbade SF; Kölker S; Baumgartner ER
	TI:	Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB)
	SO:	Pediatr Res / 62/2 (225-30) / 2007
10	AU:	Hörster F; Tuncel AT; Gleich F; Plessl T; Froese SD; Garbade SF; Kölker S; Baumgartner MR; Additional Contributors from E-IMD
	TI:	Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cblA and mut
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/1 (193-214) / 2021

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
11	AU:	Hörster F; Garbade SF; Zwickler T; Aydin HI; Bodamer OA; Burlina AB; Das AM; De Klerk JBC; Dionisi-Vici C; Geb S; Gökçay G; Guffon N; Maier EM; Morava E; Walter JH; Schwahn B; Wijburg FA; Lindner M; Grünewald S; Baumgartner MR; Kölker S
	TI:	Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters
	SO:	Inherit Metab Dis / 32/5 (630) / 2009
12	AU:	Kölker S; Garcia-Cazorla A; Valayannopoulos V; Lund AM; Burlina AB; Sykut-Cegielska J; Wijburg FA; Teles EL; Zeman J; Dionisi-Vici C; Barić I; Karall D; Augoustides-Savvopoulou P; Akglaede L; Arnoux JB; Avram P; Baumgartner MR; Blasco-Alonso J; Chabrol B; Chakrapani A; Chapman K; I Saladelafont EC; Couce ML; de Meirleir L; Dobbelaere D; Dvorakova V; Furlan F; Gleich F; Gradowska W; Grünewald S; Jalan A; Häberle J; Haege G; Lachmann R; Laemmle A; Langereis E; de Lonlay P; Martinelli D; Matsumoto S; Mühlhausen C; de Baulny HO; Ortez C; Peña-Quintana L; Ramadža DP; Rodrigues E; Scholl-Bürgi S; Sokal E; Staufner C; Summar ML; Thompson N; Vara R; Pinera IV; Walter JH; Williams M; Burgard P
	TI:	The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1041-57) / 2015
13	AU:	Maier EM, Mütze U, Janzen N, Steuerwald U, Nennstiel U, Odenwald B, Schuhmann E, Lotz-Havla AS, Weiss KJ, Hammersen J, Weigel C, Thimm E, Grünert SC, Hennermann JB, Freisinger P, Krämer J, Das AM, Illsinger S, Gramer G, Fang-Hoffmann J, Garbade SF, Okun JG, Hoffmann GF, Kölker S, Röschinger W
	TI:	Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/6 (1043-1062) / 2023
14	AU:	Martinelli D, Catesini G, Greco B, Guarnera A, Parrillo C, Maines E, Longo D, Napolitano A, De Nictolis F, Cairoli S, Liccario D, Caviglia S, Sidorina A, Olivieri G, Siri B, Bianchi R, Spagnoletti G, Dello Strologo L, Spada M, Dionisi-Vici C
	TI:	Neurologic outcome following liver transplantation for methylmalonic aciduria
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/3 (450-465) / 2023
15	AU:	Martín-Rivada Á; Cambra Conejero A; Martín-Hernández E; Moráis López A; Bélanger-Quintana A; Cañedo Villarroya E; Quijada-Fraile P; Bellusci M; Chumillas Calzada S; Bergua Martínez A; Stanescu S; Martínez-Pardo Casanova M; Ruiz-Sala P; Ugarte M; Pérez González B; Pedrón-Giner C
	TI:	Newborn screening for propionic, methylmalonic acidemia and vitamin B12 deficiency. Analysis of 588,793 newborns
	SO:	J Pediatr Endocrinol Metab / 35/10 (1223-1231) / 2022
16	AU:	Molema F, Martinelli D, Hörster F, Kölker S, Tangeraas T, de Koning B, Dionisi-Vici C, Williams M; additional individual contributors of MetabERN.

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data.
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (593-605) / 2021
17	AU:	Reischl-Hajabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, Posset R, Lommer-Steinhoff S, Grünert SC, Thimm E, Freisinger P, Hennermann JB, Krämer J, Gramer G, Lenz D, Christ S, Hörster F, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Mütze U
	TI:	Outcomes after newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia and homocystinurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / doi: 10.1002/jimd.12731. Epub ahead of print. PMID: 38563533 / 2024
18	AU:	Schnabel E, Kölker S, Gleich F, Feyh P, Hörster F, Haas D, Fang-Hoffmann J, Morath M, Gramer G, Röschinger W, Garbade SF, Hoffmann GF, Okun JG, Mütze U.
	TI:	Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria.
	SO:	Nutrients / 15/15 (3355) / 2023
19	AU:	Dello Strologo L; Spada M; Vici CD; Atti MCD; Rheault M; Bjerre AK; Boyer O; Calvo PL; D'Antiga L; Harshman LA; Hörster F; Kölker S; Jahnukainen T; Knops N; Krug P; Krupka K; Lee A; Levtchenko E; Marks SD; Stojanovic J; Martelli L; Mazariegos G; Montini G; Shenoy M; Sidhu S; Spada M; Tangeras T; Testa S; Vijay S; Wac K; Wennberg L; Concepcion W; Garbade SF, Tönshoff B
	TI:	Renal outcome and plasma methylmalonic acid levels after isolated or combined liver or kidney transplantation in patients with methylmalonic acidemia: A multicenter analysis
	SO:	Mol Genet Metab / 137/3 (265-272) / 2022
20	AU:	Sen K; Burrage LC; Chapman KA; Ginevic I; Mazariegos GV; Graham BH; ACMG Therapeutics Committee
	TI:	Solid organ transplantation in methylmalonic acidemia and propionic acidemia: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)
	SO:	Genet Med / 15:100337 / 2022
21	AU:	Weiss KJ; Röschinger W; Blessing H; Lotz-Havla AS; Schiergens KA; Maier EM
	TI:	Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million Dried Blood Spots
	SO:	Ann Nutr Metab / 76/4 (268-276) / 2020

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenscreening e.V.



Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für das Neugeborenenscreening (DGNS) zur Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenenscreening (ENS)

Vorherige Stellungnahme(n) und Bewertung(en):

Die DGNS hatte bereits in 2023 im Rahmen der Verfahren zu den IQWiG-Bewertungen zu diesen potentiellen Zielerkrankungen Stellung genommen. Daher wurde darauf verzichtet zu den dort genannten Punkten (eine Vielzahl der damals gestellten Fragen weisen hohe Übereinstimmung mit den jetzigen auf) erneut Stellung zu nehmen und wir bitten hier auf unsere damaligen Äußerungen zurückzugreifen.

Zusammenfassende Bewertung und neue Aspekte:

1. Diagnostik

Die in diesem Stellungnahmeverfahren behandelten Zielerkrankungen sind aus Sicht der Screeninglabore diagnostisch nicht sauber zu trennen, da es hierfür einen gemeinsamen Leitmetaboliten (C3) gibt. Auch wenn durch die, bei einer Aufnahme in das ENS sicher unbedingt notwendigen, 2nd-Tier-Untersuchungen eine Differenzierung möglich ist, macht der gemeinsame Leitmetabolit es dennoch unmöglich hier einzelne Erkrankungen aus der Diagnostik „auszublenden“ weil zumindest ein Teil der jeweiligen Betroffenen aller hier diskutierten Erkrankungen in diesem Erstscreening auffällig wird.

Um für die angefragten Erkrankungen zu einer sauberen Diagnostik, einer möglichst niedrigen Recallrate und letztlich zu einer zielgerichteten Therapie zu kommen, müssen die beschriebenen 2nd-Tier-Verfahren (Bestimmung von Methylmalonsäure, Methylcitrat und Homocystein per LC/MS) verpflichtend in allen Laboren verfügbar sein. Hierbei muss bei der benötigten Hardware (LC/MS-Gerät) auch eine Backup-Ausstattung bei Geräteausfall berücksichtigt werden.

2. Bewertung der Zielerkrankungen für die Eignung der Aufnahme ins ENS

Wie bereits unter „Diagnostik“ beschrieben werden mit der vorgeschlagenen 2nd-Tier-Strategie verschiedene Erkrankungen erfasst und differenziert:

1. Methylmalonazidurie (MMA)	(Inzidenz <1:100.000)
2. Propionazidämie (PA)	(Inzidenz <1:130.000)
3. Homozystinurien	(Inzidenz <1:130.000)
4. Genetische Formen des Vit. B12 Mangel	(Inzidenz <1:200.000)
5. Sekundärer (alimentärer) Vit. B12-Mangel	(Inzidenz 1:5.000)
Gesamtinzidenz über alle Erkrankungen	1:3.300

1.) Methylmalonazidurie und Propionazidämie

Die Gesamtfrage wird dadurch erschwert, dass nicht alle diese Zielerkrankungen im gleichen Masse auf die zur Verfügung stehenden Therapien ansprechen bzw. davon profitieren.

Besonders komplex ist die Frage nach dem Nutzen einer frühen Therapie bei der MMA und PA, weil die besonders schweren (infantilen) Fälle durch eine Erkennung im ENS und Behandlung in ihrem Verlauf nicht verbessert werden, sondern aktuell die Anzahl der Stoffwechselentgleisungen sowie die geistige und statomotorische Entwicklung durch die Einführung eines Neugeborenen Screenings nicht signifikant verbessert werden.

Im Gegensatz zu diesen, besonders schweren Verlaufsformen profitieren die milderen, später manifestierenden Formen von MMA und PA sehr wohl (und zwar gut) von der verfügbaren Therapie - so dass hier selbst innerhalb der Zielerkrankungen keine klare und eindeutige Bewertung möglich ist.

Für die Gesamtbewertung ist dabei auch zu bemerken, dass Betroffenen mit den schweren Formen zwar nicht wesentlich von der Therapie profitieren, durch diese aber auch keinen nachweisbaren Nachteil (Schaden) erleiden.

2.) Homozysteinurie und Formen des Vitamin B12-Mangels

Von Homozystinurie und den genetisch determinierten Formen des Vit. B12-Mangels betroffenen Kinder sind im vorgeschlagenen Screeningalgorithmus erkennbar und profitieren von einer Therapie und damit potentiell auch von einer Aufnahme in das ENS.

Alle diese genetisch determinierten Erkrankungen treten in Deutschland sehr selten auf, betreffen damit jährlich landesweit insgesamt etwa 10 Neugeborene. Desweiteren ist anzumerken, dass die klassische Homozystinurie mit den beiden Primär-Parametern Propionylcarnitin (C3) und Methionin (Met) bei Blutabnahme zwischen 36-72 h nicht vollständig zu erfassen ist (Daten aus dem Modellprojekt erweitertes NGS in Bayern, 1999-2015; Hofmann et al., Screening in Katar J Pediatr. 2010 Mar;156(3):427-32.). Damit liegt für diese Zielerkrankung kein idealer Test zur populationsbezogenen Früherkennung vor, auch hier ist das Screeninkriterium „...ein geeigneter Test (und Teststrategie) zur Früherkennung ist verfügbar...“ nicht vollständig erfüllt. In den publizierten Studien ist durch die hohe falsch-positiven Rate der PPV für die Homocysteinurie mit 0,02 auch für ein effizientes Screening zu niedrig.

In den in Deutschland verfügbaren Pilotstudien ist, mit einer Inzidenz von ca. 1:4.000 Neugeborenen, die weitaus größte Gruppe der Betroffenen, die Kinder mit einem sekundären oder alimentärem Vitamin B12-Mangel.

Da jede schwere Form eines Vitamin-B12-Mangels unabhängig von der Ursache zu schweren und beeinträchtigenden Störung der geistigen und motorischen Entwicklung führen kann, können diese von einer Substitutionstherapie mit Vitamin B12 profitieren. Leider liegen, bei unzureichender Anzahl und Dauer der beschriebenen Nachbeobachtungen nur unzureichende Daten zum Schweregrad des Vitamin B12-Mangels in dieser Patientengruppe vor, da die beschriebene Inzidenz der im Screening diagnostizierten Kinder mit ca. 1:4.000 mehr als 10fach höher ist als die des symptomatischen Vitamin B12-Mangels, der nach dem ESPED Jahresbericht 2022 eine Inzidenz von ca. 1:51.000 aufweist. Diese, sehr hohen Unterschiede in der Inzidenz lässt zwei mögliche Erklärungen zu:

- a) Der klinisch relevante Vitamin-B12-Mangel ist in Deutschland unter-diagnostiziert. 9 von 10 Fällen würden dann nicht innerhalb des ersten Lebensjahres erkannt werden. Dagegen spricht, dass die Inzidenz des symptomatischen Vitamin B12-Mangels auch in den folgenden Lebensjahren nicht steil ansteigt.

- b) Der bisher angewendete Algorithmus entdeckt zu 90% Fälle, die bisher mangels entsprechender Symptomatik nicht als behandlungsbedürftig gelten. Eine Aufnahme in das ENS führt damit möglicherweise zu einer „Überdiagnostizierung“ bisher als nicht relevant betrachteter Vitamin B12-Mangelzustände. Die vorliegenden Studien können diese Frage, wegen unvollständiger Nachbeobachtung in dieser Gruppe, leider nicht beantworten.

Hier stellt sich die dringende Frage, ob die Definition der zu behandelnden Fälle bei den mildereren (sekundären und alimentären) Formen ausreichend klar definiert ist?

Bei einer Aufnahme in das ENS wäre daher dringend zu empfehlen die zur Klärung dieser Frage notwendigen Daten mit zu erheben und auszuwerten.

3. Aufwand auf Seiten der Screeninglabore

Während die First-Tier-Parameter in der aktuellen Routine der Screeninlabore leicht umsetzbar sind, muss berücksichtigt werden, dass der Anteil der erforderlichen 2nd-Tier-Untersuchungen mit ca. 10% höher ist als bei anderen Screeningalgorithmen. Damit würden in einem Labor mit 50.000 Screeningproben pro Jahr täglich ca. 15-25 dieser 2nd-Tier-Untersuchungen anfallen, dieser Aufwand ist nur mit zusätzlichem Personal und zusätzlicher Hardware (LC/MS-Geräte) zu bewerkstelligen.

4. Verfügbare Behandlungs- und Betreuungskapazitäten,

Alle Kinder, die auffällige Ergebnisse in den hier diskutierten Screeningverfahren haben, müssen zur weiteren Abklärung in einer auf pädiatrische Stoffwechselerkrankungen spezialisierten Einrichtung abgeklärt und weiter betreut werden. Durch die hohe Gesamtinzidenz von 1:3.300 Geburten führt das zu einer deutlichen und spürbaren Mehrbelastung dieser pädiatrischen Spezialeinrichtungen, die möglicherweise mit den dort vorhandenen Personalressourcen nicht zu bewältigen ist. Pro Erstvorstellung entsteht alleine ein fachärztlicher Zeitaufwand von 2-3 Std. und zusätzlich 2 Stunden Ernährungsberatung. Der Aufwand bleibt mindestens für das 1. Lebensjahr hoch, so dass ein laufender Bedarf von 6-8 Facharztstunden zuzüglich 3-4 Stunden Ernährungsberatung pro Quartal pro Patient verfügbar sein muss.

In dieser Kalkulation sind, z.B. für Betroffene mit MMA und PA, notwendige stationäre Behandlungskosten nicht enthalten.

Zusammenfassend ist die Fragestellung aus Sicht der DGNS nicht die nach 4 verschiedenen Screening-Zielerkrankungen, sondern vielmehr, ob das erweiterte Neugeborenenenscreening um einen Screeningalgorithmus mit Primärparameter Propionylcarnitin (C3) erweitert werden soll. Eine solche Erweiterung könnte dann nur mit erheblichem Aufwand (oder Regelung durch die Kinder-RL) einzelne Krankheitsentitäten ausblenden oder nicht berücksichtigen. Die im vorgeschlagenen Algorithmus enthaltene 2stufige Lösung mit vier 2nd-Tier-Parametern ist dabei aus Sicht der DGNS unbedingt erforderlich. Zu Bedenken ist hierbei auch, dass dieser Screeningalgorithmus insgesamt nicht hoch-spezifisch ist und durch die hohe Zahl an falsch-positiven Ergebnissen je nach Zielerkrankung einen PPV zwischen 10 und 55% erreicht.

Durch die Zahl der damit detektierbaren Zielerkrankungen gibt es aus Sicht der DGNS zwei Bereiche, die innerhalb dieser Erweiterung des ENS nicht den Screeningkriterien von Wilson&Jungner entsprechen:

1. Bei den schweren, neonatalen Formen von PA und MMA wird der Verlauf durch das Neugeborenenenscreening nicht signifikant verbessert.
2. Bei den sekundären und alimentären Formen des Vitamin-B12-Mangels besteht aktuell keine

„...agreed policy on whom to treat as patients..“.

Im Falle einer Aufnahme in das ENS sollten daher Nutzen und Schaden im Rahmen einer „anlassbezogenen Evaluation“ an Hand von Nachbeobachtungsdaten im Alter von 6 und 12 Monaten nachverfolgt und ggf. auch nachgesteuert werden.

3. Das Screening auf Homocysteinurie ist besonders unspezifisch (PPV 2%)

Die Herausforderung für den G-BA ist hier, eine Entscheidung aus der hier unvermeidbaren Mischung aus „*good and bad*“ zu treffen.

Dr. med. O. Blankenstein

15.06.2024



Wortprotokoll

einer Sachverständigenanhörung zum Beratungsverfahren gemäß § 26 i. V. m. § 135 Abs. 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12- Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen- Screening

Vom 18. Juni 2024

Vorsitzender:	Herr J.
Beginn:	10:57 Uhr
Ende:	12:32 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening
PD Dr. rer. nat. Ralph Fingerhut (FAMH)

Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselerkrankungen (APS)
Univ.-Prof. Dr. Daniela Karall, IBCLC

Screeninglabor München (beteiligt am Pilotprojekt des Screeninglabors in Heidelberg)
Priv.-Doz. Dr. med. Wulf Röschinger

Screeninglabor Hannover (beteiligt am Pilotprojekt des Screeninglabors in Heidelberg)
Dr. Georgi Manukjan

Screeninglabor Berlin
Dr. med. Oliver Blankenstein

UKE Hamburg, ehemals Screeninglabor Heidelberg (Pilotprojekt Heidelberg)
Univ.-Prof. Dr. med. Gwendolyn Gramer, MBA

Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselerkrankungen (APS), Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), Uni Klinik Heidelberg
Prof. Dr. med. Thomas Opladen, MHBA

Beginn der Anhörung: 10:57 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Herr J. (Vorsitzender): Okay, vielen Dank. Noch mal ein Hinweis an das Online-Forum: Falls Sie es noch nicht gesehen haben: Die Expertinnen und Experten sind jetzt bei uns im Raum. Herzlich willkommen! Vielen Dank, dass Sie gekommen sind, und vielen Dank an diejenigen, die sich jetzt per Videokonferenz zuschalten. Sie haben uns Ihre schriftlichen Antworten dankenswerterweise geschickt, vielen Dank. Wir haben diese gelesen, auch die von der DGNS die heute eingegangen ist, die haben wir auch gelesen und zur Kenntnis genommen.

Und ich möchte den Hinweis geben, dass die heutige Sitzung, also die heutige Anhörung, protokolliert wird. Es wird ein Wortprotokoll erstellt, das auf unserer Website veröffentlicht wird. Ich hoffe, Sie sind damit einverstanden. Die anderen Experten kommen jetzt in den Online-Chat. – Noch einmal an diejenigen, die es noch nicht gehört haben: Diese Sitzung wird protokolliert und es wird ein Wortprotokoll erstellt und auf unserer Website veröffentlicht.

Dann zum heutigen Ablauf und zum Organisatorischen: Wir werden mit einer kleinen Vorstellungsrunde beginnen, und ich bitte die Sachverständigen, wenn sie sich vorstellen, dass sie uns auch ein bisschen zu ihrem fachlichen Hintergrund erzählen und dass sie auch sagen, wen Sie vertreten, also welches Labor oder welche Fachgesellschaft. Und zum Organisatorischen: Ich bitte vor allem diejenigen, die im Online-Forum sind, wenn Sie sich melden, dass Sie ein X in den Chat schreiben, sodass wir die Reihenfolge sehen und Sie dann aufnehmen. Diejenigen, die hier im Raum sind, können sich auch per Handhebung melden. Vielen Dank!

Und jetzt noch mal zum Ablauf: Wir werden mit der Vorstellungsrunde beginnen, und dann werden wir Ihnen unsere Fragen stellen. Bezüglich der Vorstellungsrunde werden wir mit dem Online-Forum beginnen, und dann sind die hier im Raum Anwesenden an der Reihe. Oder wollen wir es andersrum machen? Erst die im Raum Anwesenden und dann die per Videokonferenz Zugeschalteten? –

Herr Dr. Manukjan (Screeninglabor Hannover): Gern. – Ja, hallo, mein Name ist Georgi Manukjan. Ich bin von Haus aus Biomediziner und leite stellvertretend die Abteilung Routine- und Molekulargenetik im Screeninglabor in Hannover.

Herr Dr. Fingerhut (FAMH): Mein Name ist Ralph Fingerhut. Ich bin von Haus aus Chemiker, bin habilitiert im Fach klinische Biochemie, bin in der Schweiz auch zugelassen im Fach klinische Chemie als klinischer Chemiker FAMH, mache seit 1995 Neugeborenen-Screening und Stoffwechseldiagnostik, war 5 Jahre in Hamburg im UKE, 10 Jahre im Labor damals Becker/Olgemöller, dann 12 Jahre in Zürich im Kinderspital, am Uni-Kinderspital, und seit 3 Jahren bin ich jetzt bei SYNLAB Weiden und mache das Neugeborenen-Screening in der Oberpfalz.

Herr Dr. Röschinger (Screeninglabor München): Guten Tag, mein Name ist Wulf Röschinger. Ich bin aus München, bin Kinderarzt, war in der Haunerschen Kinderklinik in der Stoffwechselabteilung beschäftigt und bin seit 2008 im Labor München, Labor Becker, und leite da die Neugeborenen-Screening-Abteilung.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Guten Morgen, mein Name ist Gwendolyn Gramer. Ich komme vom Universitätsklinikum in Hamburg, habe dort eine Professur für pädiatrische Stoffwechselmedizin, leite die Stoffwechselabteilung, das Neugeborenen-Screening-Labor und das Stoffwechsellabor. Ich bin von der Ausbildung her auch Fachärztin für Kinderheilkunde mit Schwerpunkten in pädiatrischer Stoffwechselmedizin und Neuropädiatrie und einer Zusatzweiterbildung in Labordiagnostik fachgebunden. Ich bin seit 2022 in Hamburg und war davor viele Jahre am Universitätsklinikum in Heidelberg tätig, dort auch im Bereich Stoffwechselmedizin und Neugeborenen-Screening und war da lange Jahre

am dortigen Pilotprojekt im Neugeborenen-Screening beteiligt.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Guten Morgen, Oliver Blankenstein. Ich schließe jetzt damit den Block der Kinderärzte ab nach guter Ordnung der extern Geladenen. Ich bin Kinderarzt mit einem Schwerpunkt auf Kinderendokrinologie, also bekennender Nichtstoffwechselexperte, und leite das Screening-Labor hier in Berlin und leite auch den Bereich Endokrinologie und Stoffwechsel bei Labor Berlin und bin ansonsten in vielerlei Funktionen an der Charité tätig.

Frau Prof. Karall (IBCLC): Ich bin Daniela Karall, ich bin Fachärztin für Kinder- und Jugendheilkunde, Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde und arbeite in Innsbruck.

Herr Prof. Opladen (MHBA): Schönen guten Morgen! Mein Name ist Thomas Opladen, ich bin auch Kinderarzt und Neuropädiater hier an der Kinderklinik in Heidelberg. Ich bin Leiter der dortigen Stoffwechselambulanz. Ich bin hier in Vertretung des Arbeitskreises Neurometabolik, einmal von der Gesellschaft für Neuropädiatrie, deren Vorsitz ich habe, und gleichzeitig bin ich im Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen, die ich auch hier vertere.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich hoffe, ich habe niemanden vergessen, sonst melden Sie sich. Wir beginnen jetzt mit den Fragen. Wer möchte mit der ersten Frage beginnen? – Frau U.

Frau U. (GKV-SV): Nachdem wir einen Stoffwechselspezialisten hier haben: Wir haben ja das Problem, dass wir wenige Daten zu diesem Verfahren haben. Und da wäre jetzt meine Frage – und zwar haben wir eigentlich gar keine Daten so richtig, das ist zumindest die Aussage aus den Zielerkrankungen neben Vitamin B12, also zu MMA, PA und zu Homocystein – an Sie, eine Einschätzung, ob Sie davon ausgehen, dass die Kinder, die bei Ihnen vielleicht behandelt werden, von einer Früherkennung profitieren und was der Nutzen wäre.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ich glaube, keine Daten würde ich nicht unterstreichen. Ich gebe Ihnen recht: Die Datenlage ist schwieriger als jetzt vielleicht beim Vitamin-B12-Mangel. Aber das haben wir, glaube ich, auch schriftlich ausgeführt. Es gibt schon gute Daten aus vielen europäischen Registern und Studien, dass es für einige der genetischen Krankheiten gute Evidenz gibt, dass die Früherkennung von klarem Nutzen ist. Und das wäre für mich die klassische Homocystinurie, da ist das gut belegt, dass, wenn Sie das screenen und früh behandeln, die Kinder ein deutlich besseres, zum Teil normales Outcome haben. Also ich glaube, das ist eine Krankheit, die für mich ganz klar ist.

Dasselbe gilt für den MTHFR-Mangel, also eine isolierte Remethylierungsstörung. Und dann gibt es in dieser Gruppe, die unter Homocystinurien fallen, noch die sehr viel selteneren Cobalamin-E- und -G-Defekte, die einfach so selten sind, dass es wenig Daten gibt, für die man aber auch davon ausgehen kann, dass es einen Vorteil gibt, sie früh zu behandeln und früh zu finden gegenüber einer späten Diagnose. Also da, würde ich sagen, ist die Datenlage für mich als Stoffwechselexpertin sehr klar.

Wenn wir zur Gruppe der Methylmalonazidurien und Propionazidämien kommen, stimme ich Ihnen zu: Da ist es etwas schwieriger. Wenn man das als Ganzes betrachtet, ist für mich das Fazit aber trotzdem klar, dass es da einige Formen gibt, nämlich die vitaminresponsiven Methylmalonazidurien. Das heißt, das wären die Erkrankungen, die auf eine Vitamin-B12-Gabe ansprechen, für die es einen klaren Vorteil gibt, wenn man sie früh findet und früh behandelt.

Es gibt dann, wie es vorhin, glaube ich, als wir reinkamen, auch schon angeklungen ist, einige, die sich sehr früh und schwer manifestieren, für welche die Therapiemöglichkeiten noch nicht ideal sind. Das wäre die klassische Null-Methylmalonazidurie und die Propionazidämie. Da ist es aber aus Sicht des Stoffwechselexperten so, dass es für das Kind definitiv kein Nachteil ist, wenn ich es finde. Weil die Situation eben so ist: Das Kind dekompensiert möglicherweise

schon früh, aber in einer externen Klinik, in der diese Diagnose nicht sofort als Erstes auf der Liste der Differenzialdiagnosen steht, sodass das Kind trotzdem noch einen Vorteil haben kann, wenn ich früh weiß, was das Problem ist und es nicht unter einer Fehldiagnose verstirbt, sodass ich in der Gesamtschau sagen würde: Wenn wir den Second-Tier-basierten Algorithmus betrachten – und ich glaube, man muss es als Ganzes betrachten –, dann haben wir hier eine Sammlung von etwa 15 Krankheiten, die man damit identifizieren kann. Viele, die einen klaren Nutzen haben, manche, bei denen es einen gewissen Nutzen gibt, und einige wenige, die sicher keinen Nachteil dadurch haben, dass ich sie früh finde, sodass für mich der Gesamtnutzen dieses Ansatzes eigentlich unstrittig ist.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Möchte jemand etwas ergänzen? – Frau Karall, bitte.

Frau Prof. Karall (IBCLC): Ich möchte nur aus österreichischer Sicht sagen, dass ich das, was Frau Dr. Gramer gesagt hat, nur zu 100 % unterstreichen kann. Wir haben ja in Österreich ein etwas anderes Neugeborenen-Screening-Panel, als es in Deutschland existiert, und haben diese Erkrankungen eigentlich schon seit Längerem mit dabei, eben aus dem Argument, dass es keinem Kind einen Schaden zufügt und dass man etlichen einen Nutzen bringt, wenn man die Diagnose früh findet.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Karall. – Nur noch mal: Wenn Sie sich melden möchten, dann bitte in den Chat schreiben, sodass wir das sehen. Eine Handhebung können wir in dieser WebEx-Software hier nicht immer erkennen.

Frau Prof. Karall (IBCLC): Okay, danke.

Herr J. (Vorsitzender): Bitte schön. – Herr Röschinger.

Herr Dr. Röschinger (Screeninglabor München): Ich möchte nur ganz kurz zu den beiden organischen Azidämien etwas ergänzen, also Propion und Methylmalon. Das sind ja, das wurde auch beschrieben, sehr gefährliche Erkrankungen, wo die Kinder wirklich eine Intoxikation erleiden und in aller Regel schon beatmet werden müssen, einen zentralen Katheter brauchen, dialysepflichtig sind, also richtig lebensbedrohlich, wenn sie überhaupt die erste Krise überleben. Und das wird eben nicht immer, aber eben auch – ist das zu verhindern, wenn man das früh genug weiß. Die sind vielleicht schon entgleist, aber eben noch nicht in einer toxischen Krise, nenne ich das jetzt mal. Also ich habe jetzt kurz den niedrigsten Grad Evidenz, weil das für mich so ein eindrückliches Beispiel war, Einzelfall. Ich war zu Stoffwechselhintergrund, das war 2001, also wo das Screening eben gerade angefangen, und wurde quasi reingeholt, weil ein Kind mit Propionazidämie auf dem Weg zur Intensivstation war. Und hatte mir quasi das alles vorbereitet, an was man jetzt denkt, und das ist halt eine extrem intensive Zeit, und komme auf Station und frage „Wo ist der Patient?“, und da sagt die Schwester „Der sitzt draußen auf dem Schoß der Mutter“. Da dachte ich nur: Wie kann das sein? Das heißt, wir waren so früh, dass wir das Kind wirklich nur mit dem peripheren Tropf und diätetisch – Carnitin gibt man noch – einstellen konnten. Und es ist quasi ohne jede Komplikation, keine Beatmung, kein zentraler Katheter usw., konnten wir das auf die Station bringen. Also diese Krise zu vermeiden ist ein großer Vorteil.

Dann die Irrfahrt-Diagnostik, die du gerade erwähnt hast: Man muss eben auch das Richtige messen, wenn dem Kind schlecht ist. Und wenn man das nicht tut und das Kind ist eben nicht in einer spezialisierten Abteilung, haben wir einen Nachteil. Und das ist eben - -

Vielleicht noch mal dazu: Wir haben ein wirklich supergutes Netz auch hier in der Kombination hier aufgebaut für Spinale Muskelatrophie, für SCID, für Sichelzellkrankheit, wo wirklich die Zentren definiert sind, also perfekt. Stoffwechsel ist es auch so, vielleicht nicht ganz so offiziell jetzt geschrieben. Aber letztendlich alle Kinder, die wir finden, gehen einfach nur in zwei Zentren. Das heißt, die gehen, sobald wir das haben, da gibt es keinen Umweg irgendwohin. Oder das, was vorhin, glaube ich, kam, irgendwas mit einem Kinderarzt. Es gibt keinen Kinderarzt dazwischen. Sondern wir finden das und das Kind geht direkt in das Zentrum. Das geht ja dann auch um Stunden. Und das ist der große Vorteil.

Herr J. (Vorsitzender): Wir haben jetzt einen Hinweis von dem Stenografen bekommen: Wenn Sie sich melden, wenn Sie irgendetwas sagen möchten, dann sagen Sie, wer Sie sind, damit er das weiß, damit er das auch protokolliert. – Vielen Dank, Herr Dr. Röschinger, das war die letzte Wortmeldung, die wir hatten. – Herr Dr. Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Vielleicht noch zur Klärung: Hier wird MMA und PA gesagt, aber dahinter stehen verschiedene Erkrankungen und auch verschiedene genetische Entitäten. Und es ist immer schwierig, diese „Wir schlagen mit einer Fliegenklappe 5 Fliegen tot“ zu haben. Es gibt Formen der MMA und der PA, die eben genannte Nullform, wo wir gute Daten haben, dass der langfristige Verlauf der Kinder durch ein Screening medizinisch nicht verbessert wird. Was unbeeinträchtigt bleibt, ist, dass eine schnellere Diagnosestellung möglich ist, diese Vorteile bleiben ohne Weiteres. Und es gibt eben die vitaminresponsiven Formen, die durchaus profitieren können. Aber da muss man dann eben jetzt auch noch mal – das weiß ich nicht, ich bin Endokrinologe – die Anteile fragen, also sozusagen: Wie viel Prozent der Gesamtbündel MMA oder PA sind diese schweren Formen und welche sind die möglicherweise responsiven?

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Blankenstein. – Gibt es noch eine Wortmeldung? – Frau U..

Frau U. (GKV-SV): Ich habe eine Frage an die Kollegin aus Österreich, denn ich habe hier eine Publikation vom österreichischen Screening. Und da dachte ich mir, weil uns ja auch Daten fehlen, ob Sie vielleicht mehr Daten haben, denn da gibt es eine Ausführung und da steht dann aber, dass in dieser Publikation nicht die Konfirmationsdiagnostik oder diese Abarbeitung komplett dargestellt ist. Und da wäre jetzt meine Frage, ob Sie inzwischen mehr Daten haben, die wir vielleicht nützen könnten? Also gerade zu diesen seltenen Fällen, wo man sagen kann, da kann man was abschätzen, wie der Verlauf durch das Screening ist.

Frau Prof. Karall (IBCLC): Welche Publikation meinen Sie da?

Frau U. (GKV-SV): Ich habe die in *Diagnostics* von 2020 mit Erstautor Rozmarič, oder so. Ich weiß nicht, vielleicht haben Sie auch Daten oder andere Publikationen. Auf jeden Fall steht da drin, dass die Fälle nicht da sind. Und das wäre ja für uns interessant, weil Sie ja, ich sage jetzt mal, einen etwas anderen Screening-Algorithmus haben, aber ja das Screening schon länger machen.

Frau Prof. Dr. Karall (IBCLC): Ja, also es ist. Gerade frisch kommt heraus in dem International Journal of Neonatal Screening eine Arbeit, wo die Kollegen aus dem Westen, aus Bregenz, die Martina Huemer und die Kollegen vom Neugeborenen-Screening, sich konzentriert haben auf diese C3-Recalls, also die Propionyl-CoA-Recalls, und die verglichen haben mit den Kindern in der Schweiz. Und die Schweiz hat ja die Besonderheit, dass sie Kinder nicht screent. Und man hat diese Kinder nach 12 Monaten noch mal nachuntersucht – die, die man im Screening gefunden hat –, um zu schauen, ob das einen Vorteil oder einen Unterschied macht. Also diese Arbeit kann ich Ihnen gern zur Verfügung stellen. Und die andere Arbeit, die Sie da meinen, da ist nicht so speziell auf diese C3-Recalls eingegangen worden.

Frau U. (GKV-SV): Das wäre gut, wenn wir die Arbeit kriegen. Denn wir wollten auch Herrn Fingerhut fragen, ob er noch Kontakte in die Schweiz hat, was die Schweiz macht. Die sind ja auch immer sehr fortschrittlich, was Screening angeht.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Karall. – Herr Fingerhut.

Herr Dr. Fingerhut (FAMH): Also die aktuelle Arbeit, die praktisch das österreichische Screening mit der Schweiz untersucht, ist gerade heute im International Journal of Neonatal Screening veröffentlicht, kann man da auf der Homepage herunterladen. Der Unterschied zur Schweiz ist: In der Schweiz wird das eben nicht gescreent. Allerdings besteht in der Schweiz immer die Möglichkeit – man sagt: den Vorhang zu öffnen. Das heißt, die Daten, die alle erhoben sind, die im Labor verfügbar sind, können im Zweifelsfall von den Pädiatern abgefragt werden. Also so lief das, als ich da 12 Jahre war. Das heißt, in einem Verdachtsfall haben die

bei mir angerufen und haben gesagt, ich soll mal „den Vorhang öffnen“, und ich habe dann nach den entsprechenden Parametern geschaut. Und was man sagen kann – Cobalamin-Stoffwechselstörung –: Die meisten sieht man schon. Klassische Homocystinurien sieht man sicher nicht. Was man sehen kann, sind eigentlich immer nur die B6-non-responsiven. Das sind die, die eben auch ein deutlich hohes Methionin haben, aber oft eben nicht in der 36. bis 72. Lebensstunde.

Ich denke mal, man muss sich vor Augen führen, dass man auch mit dieser Ratio – die haben wir im Modellprojekt Neugeborenen-Screening in Bayern von 1999 bis 2005 auch immer angeschaut und haben keine einzige von den Homocystinurien gefunden, weder mit Methionin noch mit der Kombination. Und die Frühabnahme eben bei denen, die besonders davon profitieren, die B6-responsiven, haben noch normalere Werte, sage ich mal. In der Schweiz dieses – man kann nachschauen, wenn was auffällig ist. Und bei der Homocystinurie, würde ich sagen, kommen wir ohne ein First-Tier-Homocystein-Screening sicher nicht wirklich zum Ziel.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Fingerhut. – Frau S..

Frau Dr. S. (DKG): Ich wollte gerade noch mal auf das Vitamin-B12-Screening eingehen, wir hatten jetzt viel über die anderen Erkrankungen gesprochen. Da würde mich schon noch mal interessieren, wie Sie das einschätzen – die Inzidenz wird sehr unterschiedlich beschrieben, also es gibt verschiedenste Publikationen, auch innerhalb der Screening-Labore sind die sehr unterschiedlich –, wie Sie den Vorwurf der Überdiagnostik einschätzen und wie viel Benefit Sie dann in dem Screening sehen.

Herr J. (Vorsitzender): Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ich würde gern kurz auf zwei Dinge antworten. Das eine ist das, was Herr Fingerhut angesprochen hat, da bin ich anderer Meinung, dass wir die Homocystinurien nicht finden, die B6-responsiven. Ich kann nur das aus dem Heidelberger Pilotprojekt wiedergeben: Es sind zwei Kinder mit Homocystinurie gefunden worden über diese Second-Tier-Strategy. Und es ist auch ein Kind mit vitaminresponsiver Form gefunden worden. Also ich sehe das nicht so negativ. Und wie gesagt, ich glaube, es ist sehr komplex, das Ganze zu verstehen, das ist aber ein Gesamtopf. Und ich würde auch das unterstreichen, was Frau Karall gesagt hat: Insgesamt sehe ich einen deutlichen Benefit gegenüber Kindern, die vielleicht weniger profitieren, denen wir aber nicht schaden.

Und das zweite Thema, mit dem Vitamin-B12-Screening: Damit habe ich mich auch sehr ausführlich beschäftigt. Die unterschiedlichen Häufigkeiten, mit denen man es findet, kann man, glaube ich, gut über unterschiedliche Ansätze der Screening-Strategien erklären. Also wenn ich jetzt nur über Propionyl, Carnitin und MMA gehe, finde ich weniger, als wenn ich einen Ansatz mache, der Homocysteine mitberücksichtigt. Ich kann gut nachvollziehen, dass man diskutiert, wo jetzt die Grenze dessen ist, was wirklich bedrohlich ist und was mildere Auffälligkeiten sind. Ich glaube, wenn Sie jetzt wieder aus der kinderärztlichen Perspektive einmal so eine Familie vor sich sitzen hatten, und die haben wir alle als Pädiater gesehen, bei denen das Kind symptomatisch diagnostiziert wird, die Mutter eine schwere atrophische Gastritis hat und das Kind ist schwerstgeschädigt für sein Leben, dann haben diese Familien einen deutlichen Vorteil, wenn Sie das früh finden und behandeln.

Bei anderen, wo Sie sagen, da habe ich eine mildere Auffälligkeit gefunden, und wenn das Kind jetzt vielleicht gar keine Muttermilch trinkt, sondern Formula, wäre dem nichts passiert, das kann sein. Ich glaube, der Schaden für diese Familien ist aber nicht besonders hoch, weil es nicht sehr invasiv ist, was wir tun. Im Zweifel substituieren wir orales Vitamin B12. Und ich würde den Punkt schon machen, den wir auch schriftlich noch mal niedergelegt haben. Und natürlich fände ich es zusätzlich zu dem Screening außerordentlich sinnvoll, jetzt für diese maternal bedingten B12-Mängel, dass man parallel auch bei den Müttern ansetzt und sich bemüht, zum Beispiel eine Vitamin-B12-Bestimmung in der Schwangerschaft zu

implementieren oder dazu aufzufordern, Vitaminpräparate zu supplementieren mit Folsäure, die oft ja auch Vitamin B12 enthalten. Das eine schließt für mich das andere aber überhaupt nicht aus. Also wenn ich mir jetzt kinderärztlich eine ideale Präventionsstrategie wünschen dürfte, dann würde ich sagen: Lassen Sie uns Second-Tier-basiert screenen auf einen Sammeltopf von Erkrankungen, für die wir einen Zusatznutzen für viele Kinder in Deutschland schaffen werden. Wenn wir zusätzlich es schaffen, dass die Gynäkologen noch mehr in die Prävention aufseiten der Mütter investieren, werden wir sehen, dass, wenn wir screenen, der Anteil der maternal bedingten Vitamin-B12-Mängel runtergeht, und die Kinder mit den genetisch bedingten Erkrankungen profitieren weiterhin.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Gramer. – Herr Opladen.

Herr Prof. Opladen (MHBA): Vielen Dank. Ich möchte das nur noch mal bestätigen bzw. bekräftigen, was Frau Prof. Gramer gerade gesagt hat, das sind ganz wichtige Punkte, wenn man vor allem auch aus kinderneurologischer Sicht schaut. Also die Alternative ist ja immer, dass ein Kind mit einem infantilen Vitamin-B12-Mangel symptomatisch wird und da ist es auch gut belegt, dass die klinischen Symptome sehr variabel sein können. Das heißt also, hier ist durchaus eine Verzögerung bis zur Diagnosestellung zu erwarten bzw. realistisch. Und dann, wenn man das letztendlich nicht behandelt, sind diese Veränderungen – dazu gehören Entwicklungsstörungen, Veränderungen des Gehirns, Atrophie des Gehirns und weitere neurologische Symptome – nicht mehr hundertprozentig reversibel, das muss man sich klarmachen. Das heißt also: Auch wenn man es einfach behandeln könnte, so wie Frau Gramer gesagt hat, ist der Outcome, wenn man es nicht tut, auch aus neurologischer Sicht sehr stark beeinträchtigt.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Fingerhut.

Herr Dr. Fingerhut (FAMH): Was noch gar nicht zur Sprache gekommen ist: Wenn wir über Second-Tier reden und auch die Publikationen anschauen, dann reden wir da über ungefähr 10 % mindestens von Proben, die ins Screening reinkommen, die wir mit einer Second-Tier-Methode untersuchen müssen. Und das lässt sich dann im Screening-Labor nicht mehr einfach hinten dranhängen, sondern da muss jedes Screening-Labor auch entsprechend investieren, weil es nicht mehr im Flow Injection, wie die normale Screening-Methode geht, sondern mit Flüssigchromatografie, also Chromatografie plus Massenspektrometrie. Das muss man sich einfach nur klarmachen, dass da auch dann die Screening-Labore entsprechend investieren müssen und sowohl Zeit, Material, also Geräte, plus Akademiker und MTLAs einstellen müssen, die das Ganze dann auch abarbeiten können.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Fingerhut. – Herr Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Ich glaube, ein Teil der Probleme liegt einfach darin, dass wir einen Primärparameter haben und dahinter ein ganzes Bündel von Erkrankungen steckt und wir einfach nicht erwarten können, dass die Qualität – oder was wir als Experten Ihnen nicht versprechen können: dass die Treffsicherheit, Sensitivität und Spezifität eines solchen Screenings dieselbe ist wie die von anderen Screening-Methoden, wo wir genau eine Erkrankung mit genau dem passenden Parameter treffen. Denn es ist eine Vielzahl von Enzymdefekten dahinter und wir gucken uns eben nicht immer genau den Metaboliten davor oder dahinter an, welcher der sensitivste wäre. Und deswegen muss es klar sein, dass es, wenn wir dieses Paket jetzt diskutieren, immer Vor- und Nachteile geben wird.

In jeder der von Ihnen per Fragebogen befragten Gruppen gibt es Kinder, die profitieren mehr, und es gibt Kinder, die profitieren weniger. Und wir sind hier leider nicht, also ich zumindest, in der Lage, gut zu sagen, wie viele auf welcher Seite sitzen, um da so ein Gewichtsspiel draus zu machen, das muss man klar sagen.

Und es gibt, Herr Fingerhut hat darauf hingewiesen, bei der Homocystinurie durchaus ein Problem: dass das Methionin zwei Stufen weiter hinten liegt. Und in Deutschland wird ein

großer Anteil der Screenings relativ früh abgenommen. Auch wenn in Heidelberg welche gefunden worden sind, können wir nicht ausschließen, dass nicht eine gewisse – oder vielleicht, weiß ich nicht – hohe Anzahl übersehen wird. Es gibt also sozusagen tatsächlich diesen Ansatzpunkt. Auch wenn, glaube ich, mit den vier Second-Tier-Analysten jetzt schon praktisch das optimal getunt ist, gibt es einfach keine 100%-Variante. Und das muss Ihnen hier bewusst sein, dass, egal wie Sie entscheiden, Sie immer auch irgendwas Schlechtes mitentscheiden, denn es gibt einfach keine maßgeschneiderte superfittede Lösung.

Der zweite Punkt, zu den B12-Erkrankungen, ist, glaube ich, so ein bisschen eine Nachverfolgungsproblematik. Es gibt jetzt die Kohorte aus Heidelberg, die ist ziemlich gut untersucht, da wissen wir auch, wie die nachverfolgt sind. Aber es gibt halt keine einzige Studie, die sowas taub und blind versucht hat. Wenn wir es mit den ESPED-Daten vergleichen, Frau Gramer hat das gemacht, ist es so, dass im Prinzip die Zahl derjenigen, die mit Verdacht auf B12-Mangel aus einem Screening herauskommen, etwa neun- bis zehnmal höher ist als die Zahl derjenigen, die Kinderärzte von allein aus klinischen Gründen mit B12-Mangel diagnostizieren würden. Das heißt aber nicht, dass Sie da nicht viele übersehen, also das muss man einfach klar sagen, und dass es sicherlich, wenn man das macht, sinnvoll wäre, da Nachverfolgungsdaten dann auch anlassbezogen zu evaluieren und zu schauen: Nutzt das was und wie viele davon brauchen wirklich die Behandlung? – Und tatsächlich ist es so, dass der Schaden einer oralen Behandlung ja vernachlässigbar ist und deswegen man da überlegen muss, wo man ist, wenn es eine solche denn dann wäre. – Danke.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Blankenstein. – Frau S..

Frau Dr. S. (DKG): Ich wollte noch mal kurz auf das eingehen, was Herr Blankenstein gesagt hatte, weil der Screening-Algorithmus halt so ist, wie er ist, birgt der ja gewisse Probleme. Gibt es da in irgendeiner Weise andere Ansätze bzw. Alternativen? Sind da noch Möglichkeiten, auch mit Cut-offs das Ganze zu verbessern?

Herr J. (Vorsitzender): Bevor wir die Antwort kriegen, können wir jetzt Frau G. aufnehmen und dann Herrn F. und dann gehen wir zu den Antworten. – Bitte.

Frau Prof. G. (KBV): Ich hätte noch mal eine Frage zur Propionazidämie, was die frühe und schwerwiegende Verlaufsform angeht, wo nach Literatur circa die Hälfte schon mindestens symptomatisch ist, bevor das Screening-Ergebnis bekannt wird. Und unter den Prozessbedingungen, die wir hier in Deutschland haben mit Postversand und langen Wegen, würde mich mal interessieren, inwieweit wir jetzt ein Versprechen eingehen mit dieser Screening-Untersuchung, die Kinder so früh zu finden, dass wir lebensrettend eingreifen können und auch so eingreifen können, dass sie eben dann auf dem Schoß sitzen und auf Normalstation entlassen werden. Können wir das, wenn es die Hälfte vielleicht nicht betrifft, weil aufgrund der Prozesse des Screenings die Dinge einfach schon gelaufen sind, wenn das Ergebnis kommt? Das ist natürlich auch etwas, wo man sagen muss, das ist nicht wirklich zufriedenstellend, wenn man bei der Hälfte der Kinder eben mit der Diagnose eigentlich dann doch zu spät kommt, um den Screening-Effekt zu erzielen.

Herr J. (Vorsitzender): Noch mal zu der Frage von Frau S. und dann zu der Frage von Frau G. und dann gehen wir zu Herrn F. und Herrn S.. Wer möchte die Frage von Frau S. beantworten? – Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Also vielleicht zur ersten Frage, zum Screening-Algorithmus: Also ich finde es total lobenswert, dass wir uns so lange jetzt schon so viele Gedanken machen, wie man dieses Screening mit dem Second-Tier ideal machen kann. Ich glaube, man muss es aber mal ins Verhältnis setzen zu dem, was wir schon seit vielen Jahrzehnten tun. Wir haben diesen kombinierten Screening-Algorithmus angeschaut und der hat einen positiv-prädiktiven Wert insgesamt gehabt in der ersten Auswertung in Heidelberg von 0,45 – und wenn man nur die reif geborenen Kinder betrachtet, von 0,55. Und das ist mindestens so gut wie bei den allermeisten Krankheiten, die wir jetzt schon screenen. Also für

MCAD, für PKU, wenn wir uns das AGS-Screening anschauen, ohne ein Second-Tier, sind wir grottenschlecht im Vergleich dazu und haben uns Jahrzehnte keine großen Diskussionen dazu geliefert. Also ich glaube, man sollte das einfach mal im Verhältnis sehen. Ich bin immer sehr dafür, dass man Dinge noch weiter optimiert, aber ich glaube, es ist schon nicht so schlecht, um es mal so zu sehen. Das ist mein Punkt dazu.

Zu der anderen Frage, der Häufigkeit der Kinder, die schon symptomatisch sind: Das ist, glaube ich, auch ganz gut angeguckt worden in der kombinierten Auswertung der Pilotprojekte aus Hannover, München und Heidelberg. Und ich erinnere auch ungefähr die Zahlen, wie Sie sie ansprechen, dass bei den Methylmalonazidurien und Propionazidämien so ungefähr die Hälfte präsymptomatisch gefunden werden und die andere Hälfte nicht. Ich finde das eigentlich aus Stoffwechselexpertensicht erstaunlich gut, ich hatte gedacht, wir sind schlechter. Also das heißt, es ist für mich eigentlich ein positives Ergebnis, dass man doch so viele Kinder präsymptomatisch findet und präsymptomatisch behandeln kann. Bei den anderen bleibe ich dabei: Auch wenn sie symptomatisch sind, sind sie vielleicht noch nicht diagnostiziert. Das heißt, man hat vielleicht noch eine schnellere Verdachtsdiagnose und man schadet ihnen zumindest nicht.

Und ein Punkt, der mir noch wichtig wäre zu diesen Krankheitsbildern, wo wir jetzt sagen, die konservative Therapie, die wir haben, die ist noch nicht ideal: Ja, da gebe ich Ihnen recht, da sind die Langzeitergebnisse noch nicht so, wie wir sie uns bei vielen anderen Krankheiten schon wünschen können und erreichen können. Es ist aber auch vieles in Bewegung. Und wenn man sich einmal anschaut, was es für alternative Therapieansätze gibt bei den Organoazidurien, dann ist ein Ansatzpunkt, der zum Beispiel auch in Italien schon bei den gescreenten Kindern frühzeitiger verfolgt wird, eine Organtransplantation bei den Propionazidämien – also das ist die Kollegengruppe in Rom, die das verfolgt –, wo man, glaube ich, auch diskutieren kann, dass es da schon auch noch bessere Therapieansätze gibt, auch wenn die noch keine Heilung sind.

Und ich glaube, bei vielen anderen Krankheiten hält uns das auch nicht davon ab, sie zu screenen, um jetzt mal ehrlich zu sein. Also wenn ich mir jetzt Krankheiten angucke wie LCHAD-Mangel, da ist MTP-Mangel mit drin, den ich miterfasse. Aus metabolischer Sicht sind da viele Kinder, die neonatal schon schwerkrank sind und die ich heute gar nicht retten kann. Also ich glaube, mit dem Argument müssten wir dann viele unserer anderen Krankheiten hinterfragen, und das will, glaube ich, keiner von uns aus Expertensicht.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Gramer. – Es gibt eine Ergänzung von Herrn Röschinger.

Herr Dr. Röschinger (Screeninglabor München): Guter Punkt. Schwachpunkt im Screening, wirklich der richtige Schwachpunkt, ist die Post. Da wurden dann einfach mal, ohne das zu publizieren oder der Presse mitzuteilen, am Montag keine Briefe mehr ausgetragen, da haben wir ein echtes Problem.

Auf der anderen Seite werben wir immer wieder dafür, dass die Blutabnahme idealerweise mit 36 Stunden sein sollte. 48 ist okay, 72 ist für diese Kindergruppe eben zu spät. Das ist quasi ein anderer wichtiger Aspekt.

Was wir jetzt noch machen, um das noch mal zu beschreiben: Wir checken quasi die Versendezeiten. Auf der Filterkarte haben wir ja die Abnahmezeit in Stunden und Minuten und wir haben die Eingangszeit in Stunden und Minuten, sodass wir quasi alle Labore, die uns schicken, checken und schauen die 10 %, also wir schauen, ob über 4 Tage oder über 5 Tage. Wenn das bei mehr als 10 % der Einsender passiert, nehmen wir Kontakt auf und sagen, dass sie die internen Abläufe noch mal überprüfen sollten, dass es eben nicht beim Pförtner gesammelt wird oder überhaupt gesammelt wird. Also am Tag der Blutabnahme muss es in die Post. Also das ist, glaube ich, ein ganz wichtiger Punkt zu dem.

Vielleicht noch mal zum ersten Punkt ganz kurz, wenn ich sagen darf: Wegen Cut-offs können

wir es besser machen Second-Tier, würde ich sagen: erst mal nicht wirklich, weil wir sehr sensitiv sind, und wir machen, und das ist vielleicht auch ein wichtiger Punkt, Second-Tiers – jetzt muss ich schätzen –, 95 % sind halt unauffällig. Also Propionylcarnitin ist ja der Aufhänger oder mehr, und dann messen wir eben die Metabolite. Das heißt, deswegen sind wir sehr sensitiv, haben das sehr, sehr runtergeschraubt, um eben die auch zu finden. Das ist der erste wichtige Punkt.

Und dann beschreibt es letztendlich, was gerade auch schon erwähnt wurde: der positiv-prädiktive Wert. Wir haben die echten Patienten, wir haben die gesunden und dann haben wir eben diese milden Formen bei jeder Erkrankung, die wir kennen. Also gut, das SMA nicht, also es gibt ein paar Ausnahmen, aber sonst haben wir einfach diesen Übergang. Also diese Trennschärfe ist nie voll erreichbar.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Röschinger. –Herr F..

Herr Dr. F. (KBV): Ich hätte noch eine Rückfrage an Frau Prof. Gramer. Hatte ich Sie recht verstanden, dass Sie eben sagten, ein bisschen her, dass, wenn man den B12-Mangel in seiner Gesamtheit vernünftig screenen will, ein mütterliches Screening im Grunde auf jeden Fall dazugehören würde? Ich weiß, das diskutieren wir hier nicht. Aber man kann natürlich nicht nur die eine Seite der Medaille sehen und deshalb vielleicht die Rückfrage noch mal an Sie.

Zu Herrn Blankenstein: Wir sitzen natürlich hier in einer anderen Position als Sie, wir müssen natürlich im G-BA gucken, was insgesamt vertretbar ist. Also es geht nicht nur allein um den wissenschaftlichen und auch medizinischen möglichen Nutzen, sondern natürlich auch um den Blick auf Ressourcen. Ich rede auch nicht nur von Geld. Ich glaube, einer der Experten hat es eben auch schon angesprochen: dass auch die Labore in die Lage versetzt werden müssen, diese Untersuchung, die dann vielleicht auf sie zukommt, gerade wenn ich jetzt höre, dass man am Cut-off wahrscheinlich zunächst mal auch nicht sehr viel ändern kann – dass sie nicht überflutet werden und auch die Stoffwechselambulanzen an den Universitätskliniken. Das müssen wir auch ein bisschen im Blick haben, das macht es auch für uns ein bisschen schwierig.

Herr J. (Vorsitzender): Herr Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Ich glaube, was man im Sinne des Aufwandes noch berücksichtigen muss – das habe ich vergessen, als es um den B12-Mangel ging –: Wenn wir tatsächlich jetzt noch mal 1: 3.300 Patienten in die Stoffwechselambulanzen schicken müssen, dann ist das durchaus auch noch mal eine ganz schöne Belastung für das System Spezialambulanz/Kinderstoffwechselmedizin. Und davon wird dann wahrscheinlich die Hälfte natürlich nicht so viel brauchen, weil es erst mal wahrscheinlich alimentäre oder mütterliche Faktoren sind. Aber nichtsdestotrotz: Wer schon mal ein Erstgespräch nach Screening hatte, das sind mindestens zweieinhalb Stunden und dann noch mal mindestens drei Stunden Ernährungsberatung, die an jede Familie geht. Und ja, für die Labore wird das ein relativ hoher Aufwand sein, wenn wir etwa, ob es jetzt 8 oder 10 % sind, die Second-Tier-Untersuchung machen müssen. Das muss jeden Tag laufen, auch samstags. Die müssen laufen, wenn die anderen fertig sind, weil die Zeit drängt. Das heißt, es wird möglicherweise, wie es – – Aber es ist alles irgendwie machbar. Aber klar, der Aufwand ist nicht unerheblich. Aber ich würde es auch nicht als undoable bezeichnen. – Danke schön.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann gibt es eine Ergänzung von Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ich versuche jetzt, auf die verschiedenen Fragen zu antworten. Zur ersten Frage mit den Müttern: Also ich glaube, wenn ich mir in einer idealen Welt etwas wünschen dürfte, wie wir jetzt Prävention machen von maternal bedingtem B12-Mangel, dann gehört für mich das unbedingt dazu, was Sie angesprochen haben: dass man eben auch versucht, die Mütter in der Schwangerschaft schon zu finden. Und das ist aber nicht ganz so trivial, wie man es sich vorstellt. Das heißt, wenn ich jetzt einfach frei wünschen dürfte, dann wäre das eine Vitamin-B12-Bestimmung in der Schwangerschaft. Weil aber der Vitamin-

B12-Normbereich kein besonders guter Vorhersageparameter ist, ob da jetzt vielleicht in dem unteren Bereich doch ein schwerer funktioneller Mangel vorliegt, müsste man eigentlich noch Methylmalonsäure und Homocystein bei dieser Mutter bestimmen. Und ich glaube, wenn Sie das einem Gynäkologen vorschlagen, wird der Sie auslachen. Also von daher, glaube ich, müssen wir überlegen, was realistisch ist. Ich glaube, es wäre durchaus realistisch, wenn man sich anschaut, wie viele Blutentnahmen es in der Schwangerschaft gibt, dass man sagt, man macht eine Vitamin-B12-Bestimmung. Zumindest würde ich mir wünschen, wenn man sich die Auswertung der Mütter anschaut, die wir in Heidelberg sehr dezidiert gemacht haben, dass man bei Frauen, die klare Ernährungsprobleme haben – Erbrechen in der Schwangerschaft –, nicht nur nach dem Eisenwert, sondern nach dem B12 guckt. Und das war tatsächlich dort bei keiner einzigen Mutter der Fall. Also ich glaube, es gibt durchaus viel Raum für Verbesserungen aufseiten der gynäkologischen Prävention. Das schließt für mich das andere aber überhaupt nicht aus, sondern so, wie ich es vorhin versucht habe klarzumachen: Ich würde bei den Müttern mir wünschen, das mit anzusetzen. Wenn Sie irgendwelche Möglichkeiten haben, das zu tun, wäre ich begeistert. Auf der anderen Seite bin ich trotzdem stark dafür, dass wir dieses Paket screenen, man kann es nur als Paket screenen. Ich bin sehr davon überzeugt und ich habe viele von diesen symptomatischen Patienten gesehen, wir nützen vielen Kindern, auch mit den alimentär bedingten Formen. Und wenn wir es schaffen, in der Schwangerschaftsvorsorge besser zu werden, wird dieser Anteil einfach kleiner werden, die Ambulanzen werden entlastet. Und die ganzen anderen Kinder, die einen klaren Nutzen haben mit den genetisch bedingten vitamin-responsiven Formen, denen helfen wir.

Und was den Aufwand aufseiten einer Ambulanz betrifft, und da war ich auch lange genug, um das, glaube ich, zu beurteilen, und Oliver Blankenstein und ich haben das mal ausgerechnet: Ich glaube, Vitamin-B12-Patienten für Berlin haben wir zusätzlich gerechnet bei einem Labor, das 50.000 Kinder screent, das wären dann 12 im Jahr. Also das ist ein Kind im Monat, ich glaube, das wird die Ambulanz schon schaffen; und bei den genetisch bedingten seltenen Dingen auch. Also wir haben immer alle viel zu tun, aber ich glaube, wenn man auch da Nutzen und Belastung abwägt, sind die speziellen Ambulanzen gerne bereit, diese Kinder zu sehen, weil über kurz oder lang werden sie sie sowieso sehen, dann kommen sie halt drei Jahre später und haben schon einen schweren Schaden. Also das wäre meine Haltung dazu.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Gramer. – Es gibt noch eine Ergänzung von Herrn Manukjan, und dann nehmen wir weitere Fragen auf.

Herr Dr. Manukjan (Screeninglabor Hannover): Danke. Ich wollte nur zur technischen Machbarkeit kurz etwas ergänzen, damit wir uns hier nicht allzu sehr im luftleeren Raum bewegen. Wir in Hannover screenen seit 2018 auf Studienbasis und inkludieren entsprechend die B12er und PAs und MMAs und haben so round about 0,6 %, die im Second-Tier landen. Also es ist wirklich verschwindend gering. Und wir haben jetzt auch eine relativ große Masse an Trockenblutkarten in diesem Zeitraum gesammelt und können sagen, dass man auch nicht notgedrungener Weise täglich einen Second-Tier laufen lassen muss. Es sind in erster Linie wirklich unspezifische Auffälligkeiten. Von den 0,6 % geben wir knapp 20 %, also insgesamt kumuliert knapp über 0,1 %, als kontrollbedürftige Befunde raus, die dann vermutlich entweder ein Frühchen sind, auch transfundiert etc., also kontrollbedürftige Befunde, die man entsprechend auch nicht als Notfälle behandeln muss.

Bei der PA, MMA hingegen sehen wir das eindeutig. Das sieht man bereits im First-Tier. Das behandeln wir auch entsprechend als Notfall und lassen dann den Second-Tier auch tagesaktuell laufen. Das läuft inzwischen relativ schnell. Auch mit der LC-MS sind wir mit einer knappen Laufzeit von dreieinhalb Minuten pro Fall so aufgestellt, dass wir sagen können: Technisch ist es definitiv machbar. Was die Etablierung der einzelnen Labore angeht, ist es natürlich auch ein gewisser Aufwand, vor allem für die kleineren, die noch nicht die Erfahrungswerte haben bzw. jetzt die Anzahl an Trockenblutkarten, die da reinkommen. Nichtsdestotrotz: Bei uns hat das vier bis sechs Monate gedauert, das aufzubauen, es ist definitiv möglich.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Manukjan. – Jetzt Herr S..

Herr Prof. S. (KBV): Also ich will noch mal an dem Punkt ein bisschen weitermachen. Herr Röschinger, wir haben ja einschlägige Erfahrungen mit dem Adrenogenitalen-Syndrom-Einführungs-Screening damals gehabt, dass wir sehr viele Falsch-Positive gehabt haben, die uns unheimlich Probleme in der Praxis auch gemacht haben, in der Klinik, in der Praxis, überall. Das hat sich ja gebessert, ist aber immer noch nicht so ganz 100 %.

Wenn ich das richtig überblicke, dann wird uns dieses Problem in einer wesentlich größeren Menge hinterher überfluten, und zwar auf allen Ebenen, nicht nur in Laboren, von denen Sie reden, das wird natürlich auch in die Praxis reingetragen. Ich kann nur nicht so richtig abschätzen, wie weit uns das überfluten wird. Denn es hängt natürlich von Ihnen ab, was für Sensitivitäten, Spezifitäten usw. Sie ansetzen, was für Cut-offs Sie ansetzen usw. Und davon hängt natürlich diese Zahl auch ab. Die wird ja sehr stark beeinflusst von dem methodischen Verfahren. Aber wenn man das so liest, was Sie in Ihren Antworten geschrieben haben, dann haben wir ein ganz Vielfaches von dem, was an Krankheiten identifiziert wird, zu erwarten, was als falsch-positiv – zumindest mal vorübergehend – durch die Pipeline läuft. Wie viel schätzen Sie denn, dass das jetzt mal wirklich - - Also Sie können es nicht richtig sagen, ich weiß es, weil es auf die Methoden ankommt. Aber was ist denn da zu erwarten, was an Falsch-positiven rauskommt zum Schluss?

Herr J. (Vorsitzender): Herr Röschinger.

Herr Dr. Röschinger (Screeninglabor München): Also ganz korrekt und richtig ist Second-Tier-Einführung für das AGS, also das Adrenogenitale Syndrom, das ist Anfang 2000 schon klar gewesen, dass wir da ein Problem haben. Die Falsch-positiven waren so hoch, dass der ganze DGNS-Report, der da geschrieben wird, halt immer die Labore es nicht gemacht haben und halt immer oben. Also es wurde ihnen halt nicht befohlen sozusagen, das ist ein Problem. Durch Einführung ist es immens. Also quasi die Falsch-positiven gibt es ja gar nicht mehr. Außerdem gibt es keine Falsch-positiven, weil ich sehe ja alles hier 11-Desoxycortisol. Also ich sehe das Profil, damit ist das quasi extrem gering.

Das Problem aber jetzt für die, die jetzt neu dazukommen, ist: Die Zahl ist nicht groß, die ist gar nicht groß, weil wir die filtern. Das Propionylcarnitin, das hoch ist, das ist unser Anker, der ist richtig hoch. Und deswegen war das ein Grund. Also MMA, PA waren ja am Anfang der Screening-Ära, 99, beide drin. Und aufgrund des Problems des Propionylcarnitins, wegen der Falsch-positiven, weil der metabolische Zufluss – solche Verbindungen gibt es halt viele – wurde das rausgenommen.

Aber jetzt kriegen wir durch das Second-Tier keine Flut, sondern eine Flut wäre, wenn wir aufs Propionylcarnitin reagieren. Aber eine Second-Tier-Messung – man misst ja Methylmalonsäure, Methylcitrat, 3-Hydroxypropionsäure, Homocystein – haben wir quasi die Stellgrößen da. Und das Schöne ist: Also wie beim AGS – also wenn wir einen AGS-Verdacht haben und das Second-Tier ist auffällig, das Hormonprofil, dann haben wir die Diagnose gestellt. Dann muss quasi nur noch die Identität des Kindes überprüft werden, ob das Kind das Kind ist. Aber das Kind hat das halt, das ist fest, die Diagnose.

Und bei dem anderen, wenn wir jetzt Methylmalonsäure – da ist quasi der Punkt, wenn die Methylmalonsäure richtig hoch ist, als Beispiel jetzt – also das Propionylcarnitin, wir müssen eben nicht jeden Tag Second-Tier machen, auch nicht am Wochenende. Sondern wir sehen, das Propionylcarnitin ist ein ganz guter Hinweis, ab wann man sagt: Okay, das ist so hoch, das messen wir heute noch. Sonst misst man es am nächsten Tag oder dreimal die Woche, je nachdem. Aber dann, wenn die Methylmalonsäure dann hoch ist zum Beispiel, messen wir am selben Tag direkt noch Homocystein. Dann wissen wir sofort, ob es B12-abhängig ist. Also ist Entwarnung sozusagen, ist eben nicht die schwere Form der Methylmalonazidurie, sondern B12-abhängig. Von daher können wir es sehr gut steuern. Und die Zahl der Neuen, die kommen auch nicht beim Kinderarzt an, die werden richtig schön sortiert. Also eine richtig

gute Methode.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Also man muss bedenken, diese Erkrankungen sind zum Teil sehr selten und die anderen sind sehr, sehr selten. Das heißt, die Zahl - - Wenn wir von vielen Krankheiten reden, wird die Gesamtzahl – bleibt immer im Rahmen dessen, was im Screening nicht so üblich – 1:3.500, 1:4.000. Und ich glaube, wenn Sie als G-BA etwas regeln wollen und die Zahlen, die irgendwo hinfließen, dann geben Sie bitte den Müttern in der Schwangerschaft B12. Dann wird der größte Anteil derjenigen, der alimentär ist, reduziert. Wir finden die mit den mütterlichen Erkrankungen und den genetischen trotzdem und entlasten die Sprechstunden und was hinten an Aufwand dran ist. Also ich glaube, regelungsmäßig ist das das Schraubchen, an dem man am besten drehen könnte; und ist auch besser, als wenn wir jetzt noch irgendwie hier über Cut-off, oder so, im Mikromol-Bereich diskutieren würden.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Es gibt noch eine Ergänzung von Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Also ich kann mich dem nur anschließen, was zum Aspekt der kinderärztlichen Belastung gesagt wurde. Also ich glaube, die Recall-Rate, die können wir bestätigen, die war in Heidelberg auch 0,1 %, also extrem gering. Und ich freue mich sehr, dass wir jetzt flächendeckend einen AGS-Second-Tier bekommen. Und das ist ja das: Es wird eine enorme Entlastung dieser ganzen Kontrollkarten schaffen, die an allen möglichen Stellen abgenommen wurden. Und wenn Sie das jetzt ins Verhältnis setzen, wenn wir jetzt dieses Second-Tier-basierte Screening machen, dann haben wir einen positiven prädiktiven Wert, der bedeutet, dass ungefähr jedes zweite Kind sich bestätigt. Und das heißt aber auch, die schweren Verdachtsfälle, von denen Wulf Röschinger sprach, die gehen an Ihnen vorbei, die sind direkt im Zentrum. Und es wird vielleicht ein paar mit milden Auffälligkeiten geben, die eine Kontrollkarte brauchen. Das werden aber deutlich weniger sein als die, die Sie bislang für das AGS kontrolliert haben. Also ich glaube, die kinderärztliche Welt wird nicht schlechter werden dadurch.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Mit Blick auf die Zeit möchte ich nur darauf hinweisen, dass wir schon die Hälfte der Zeit aufgebraucht haben. – Frau G., bitte.

Frau Prof. G. (KBV): Also analog zu der Äußerung von Herrn F.: Wir müssen ja den Gesamtprozess im Auge behalten, das ist unsere Aufgabe hier. Wir haben eigentlich nur die Langzeitdaten aus Heidelberg und sonst nichts. Und da wäre jetzt meine Frage: Warum haben wir eigentlich keine Langzeitdaten? Also was ist aus den Patienten geworden, B12-Mangel, aber auch den anderen aus Hannover und München? Denn das wäre total hilfreich, wenn man jetzt diese Datenlage hätte und sagen könnte: Ja, es wird zwar nur die Hälfte der Propionazidämien gefunden durch das Screening, die andere Hälfte ist schon symptomatisch. – Wie ist der Langzeit-Outcome trotz insuffizienter Therapien, die wir haben? Und beim B12-Mangel eben auch, damit wir besser einschätzen können: Was wird denn aus den Kindern, die im Screening entdeckt werden, aber noch komplett asymptomatisch sind? Ist es für die beneficial oder nicht, dass sie im Neugeborenen-Screening gefunden wurden? Und da gibt es halt Daten aus Heidelberg, aber sonst eben leider nichts. Und das ist für uns schwierig auf dieser Datenlage, wenn aus den anderen beiden Zentren, die das auch gemacht haben, keine Langzeitbefunde da sind.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank für die Frage. – Wer möchte antworten? – Herr Manukjan.

Herr Dr. Manukjan (Screeninglabor Hannover): Also wir haben ja die reine Studienmachbarkeit erst im Jahr 2018 gestartet und gemeinsam mit München und Heidelberg tatsächlich auch 2023 dazu publiziert von Frau Maier et al. in JIMD Also da ließe sich was nachlesen. Langzeitdaten, glaube ich, sind tatsächlich mau bezogen auf diese Erkrankung, um die es heute geht. Also es geht wirklich quasi um den kompletten Globus an studienbasierten Erkrankungen, die wir haben. Es ist aber nicht so, dass wir diese nicht erheben, also Studien.

Klar werden Daten erhoben, aber seitens der Screening-Labore, insbesondere bei uns, ist es natürlich auch immer die Frage der Nachverfolgbarkeit. Also für die PAs, MMAs sind wir relativ schnell im Tracking. Was die B12er angeht, ist es ja sozusagen immer ein bisschen schwierig, auch dahingehend, die klinischen Daten zu evaluieren. Dementsprechend fehlt uns einfach noch die Datenlage zum Publizieren. Aber ich denke mal, Herr Röschinger kann auch noch ergänzen, dass wir da gemeinsam mit München und Heidelberg schon eine große Palette an Daten haben.

Herr J. (Vorsitzender): Möchten Sie ergänzen, Herr Röschinger? – Keine Ergänzung, okay. Die nächste Frage ist von Frau S..

Frau Dr. S. (DKG): Ich hätte auch die Frage gehabt, wie belastet die Stoffwechselambulanzen tatsächlich durch die Einführung dieses Screenings wären. Das hatten Herr Blankenstein und Frau Gramer schon beantwortet. Wie sieht das denn Heidelberg, Herr Opladen? Vielleicht könnte er sich direkt noch mal dazu äußern.

Herr Prof. Opladen (MHBA): Ja, gern. Also als Leiter der Stoffwechselambulanz jetzt seit sechs Jahren habe ich das relativ gut verfolgen können, wie die einzelnen Pilotstudien eingeführt worden sind. Und ich kann sagen: Eine Belastung sehe ich nicht, denn die Zahlen, die genannt worden sind, zeigen tatsächlich, dass es eine überschaubare Anzahl an Patienten ist.

Und letztendlich noch mal der Mehrwert: Wenn man tatsächlich von vornherein mit einer relativ klaren Diagnose von einer bestimmten Richtung ausgeht, ist natürlich der Aufwand für die Station, die dann schon sehr zielgerichtet in eine Patientenaufklärung oder in eine Konfirmationsdiagnostik geht, auch deutlich geringer, als wenn man die Abklärung von vornherein anfängt. Also um die Frage klar zu beantworten: Der Aufwand jetzt für den Standort Heidelberg war überschaubar und gut machbar.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Es gibt noch eine Frage von Frau S..

Frau Dr. S. (DKG): Ich hätte noch eine Frage. Es wird ja auch immer wieder angesprochen, dass die Kinder, die im Neugeborenen-Screening auffallen mit dem Vitamin-B12-Mangel, ein Teil ist, aber sich ein Teil auch erst später im ersten Lebensjahr entwickelt. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen?

Herr Prof. Opladen (MHBA): Da muss ich nachfragen. Meinen Sie konkret die Abklärung von solchen Patienten, oder was meinen Sie konkret?

Frau Dr. S. (DKG): Ich meine jetzt auch alle. Also ich hatte jetzt nicht konkret Sie gemeint, Entschuldigung, es war vielleicht missverständlich, sondern alle Experten, dass generell im Neugeborenen-Screening die Kinder mit Vitamin-B12-Mangel auffallen, es aber auch noch spätere Formen gibt, sekundäre Mängel oder alimentäre Probleme dann, keine genetischen Formen. Wie hoch wäre da der Anteil? Wie ist da Ihre Einschätzung, wie mit denen zu verfahren ist, die durch das Neugeborenen-Screening nicht entdeckt würden?

Herr J. (Vorsitzender): Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ja, da haben Sie recht, die Kinder gibt es. Also das Neugeborenen-Screening findet Kinder sehr zuverlässig, die zum Zeitpunkt des Neugeborenen-Screenings ein Problem haben. Wenn Sie ein Kind später nicht adäquat mit Beikost versorgen, dann kann das auch später einen Vitamin-B12-Mangel entwickeln, der bei Geburt noch nicht da war. Das kennen, glaube ich, alle Kinderärzte. Das heißt, natürlich muss man in der kinderärztlichen Versorgung auch später noch alert sein, wenn Symptome auftreten, dass die auch für eine solche Krankheit sprechen können. Das gilt aber auch für alle anderen Zielkrankheiten, da gibt es auch Dinge, die sich später manifestieren. Also das spricht für mich nicht dagegen.

Zu den Zahlen und noch mal zu der Frage, warum das Outcome nur für Heidelberg untersucht ist: Also zum einen, glaube ich, ist es toll, dass das Outcome der frühbehandelten Kinder für

Heidelberg so gut untersucht ist. Und ich glaube nicht, dass ein frühbehandelter B12-Mangel in Heidelberg sich jetzt wesentlich von einem in Hannover oder München unterscheidet. Es gibt aber als hilfreiche Ergänzung inzwischen die ESPED-Erhebung, die von Heidelberg über Frau Mütze koordiniert wurde. Und die ist ja nicht nur für Heidelberg, sondern für ganz Deutschland, sie hat dort Befragungen durchgeführt. Und die hat eben klar ergeben, dass in Bereichen, in denen kein Pilotprojekt ist, das heißt, außerhalb des Einzugsbereiches München, Hannover oder Heidelberg, der symptomatisch diagnostizierte Vitamin-B12-Mangel viermal häufiger ist als in Bereichen, in denen gescreent wird. Und ich glaube, das ist ein schöner Beleg, dass es nützt. Und das Gleiche würde für mich als Argument gelten. Wir haben Outcome-Daten für viele Stoffwechselkrankheiten mit Früherkennung und früher Behandlung aus dem europäischen Raum, die für mich genauso valide sind für ein Kind, das ich dann in Deutschland screene und behandle. Also ich glaube, ich kann nicht fordern, jetzt für jede Krankheit Outcome-Daten aus dem Projekt Hannover, München und Heidelberg zwingend haben zu müssen, um zu wissen, dass es nützt, wenn ich früh behandle.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Die Problematik ist, glaube ich, hier nur bei den B12-Mangeln, weil die Grenze zwischen denjenigen, die behandelt werden müssen, behandelt werden können oder die auch noch symptomatisch werden, einfach noch nicht gut valide dargelegt ist. Also wir alle kennen – und Frau Gramer hat es mehrfach beschrieben – diese Kinder, die wirklich schwerkrank mit schwerem B12-Mangel sind, die sind aber nicht neonat. Und wenn man jetzt anfängt, früh zu behandeln, dann weiß man halt nicht: Bekommt der eine oder andere vielleicht B12, obwohl er es nicht brauchte? Den Schaden – auch darüber haben wir schon öfter geredet –, das halte ich für nicht relevant an der Stelle.

Und klar, eine Gefahr ist, wenn was gescreent wird, dass alle denken „ist doch gescreent worden, kann nicht sein“, damit müssen wir dann leben. Denn der B12-Mangel ist etwas, was insbesondere - - Und ich muss ehrlich sagen, von all den Menschen, die hier sitzen, habe ich wahrscheinlich die meiste Angst vor dem alimentären B12-Mangel. Wenn man bestimmte Bezirke in Berlin anguckt, dann ist das deutlich höher, Inzidenz, die sozusagen „besonderen Ernährungsformen“, als das sonst auf der Fläche in Deutschland ist. Das heißt, ich kann nicht sagen, dass die Berliner Stoffwechselambulanz tatsächlich nur eins dieser Kinder im Monat sehen wird. Ich fürchte, es wird mehr als das Doppelte sein. Aber das werden wir schon bewältigen, aber klar wird es das geben. Und man muss dann eben im Gelben Heft auch darüber aufklären, dass das durch das Screening halt eine Momentaufnahme ist, in der wir in erster Linie genetische sowie mütterliche Erkrankungen finden. Und wenn jemand sein Kind schlecht ernährt, wird es weiter schlecht sein, das ist so.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Fingerhut.

Herr Dr. Fingerhut (FAMH): Zur Frage „Kann man alle Kinder finden?“ möchte ich nur daran erinnern: Im AGS-Screening finden wir auch nicht alle Kinder. Wir finden die Kinder alle mit Salzverlust. Aber die Kinder ohne Salzverlust finden wir so auch im Screening ungefähr nur 50 %. Also das ist nichts Neues, dass wir Kinder eben nicht finden können, das muss einem auch klar sein.

Und vielleicht noch mal zu den Begriffen „Cut-off“ und „Second-Tier“, noch mal zu C3: Propionylcarnitin ist der Marker Metabolit, mal der primäre, der ist aber altersabhängig. Das heißt, wenn die Kinder älter werden, auch in Stunden, geht das Propionylcarnitin runter.

Und dann die Erkrankung mit dem ganzen Cobalamin-Stoffwechseldefekt: Die haben Propionylcarnitin-Erhöhen, die wirklich nur ganz marginal erhöht und mit dem Methionin zusammen dann hinweisend sind. Es ist also eine ganz große Bandbreite von Cut-offs, sage ich mal, in diesem ganzen Paket drin, wo man daran denken muss: Es ist nicht so wie beim TSH, dass man sagt „TSH von 50 ist man diagnostisch und von 20,1, das wird sich ziemlich sicher normalisieren“, sondern wir haben da ein ganz anderes Spektrum an Erkrankungen und

Interpretationsbedarf für die primären Metaboliten und dann auch eben die Second-Tier-Methoden.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Röschinger.

Herr Dr. Röschinger (Screeninglabor München): Allgemein gilt als Rat für die Pädiater: Wenn das Screening unauffällig war und das Kind hat irgendeine Symptomatik entwickelt, dann ist das Screening als gelöscht zu betrachten, wie wenn es nicht stattgefunden hätte. ob es eine Probenverwechslung ist oder wie auch immer, das muss dann metabolisch, neuropädiatrisch abgeklärt werden grundsätzlich oder Late-onset AGS als klassisch, wo wir wissen, dass wir sie nicht finden können, wenn wir in diesem Zeitfenster Blut abnehmen.

Das andere noch mal, was ich wirklich noch mal richtig betonen möchte, ist Prävention, das kam jetzt schon ein paar Mal, dass es wirklich, finde ich, so viel wichtiger ist, dass wir die Mütter untersuchen. Bei denen werden so viele Blutabnahmen gemacht, dass man das einfach einmal abnimmt. Und als Beispiel gibt es natürlich, wie auch beschrieben - - Auch da ist nicht alles hundertprozentig ideal. Ich kann nur sagen - - Da weiß ich jetzt keine genaue Zahl, aber von vielen wird ja, wenn das Kind auffällig ist, dann direkt der Mutter Blut abgenommen. Und da sieht man den Mangel und da sieht man, das ist ja überhaupt nicht von der Mutter übertragen. Da gibt es auch wieder Ausnahmen, aber die große Gruppe funktioniert so. Und das ist eben ein Riesenvorteil, wenn wir die dort untersuchen, die Mutter supplementieren, dann ist das Screening unauffällig und das Kind. Was auch immer ein bisschen untergeht, ist: Das Kind ist ja gesund. Also am Anfang ist einem das nicht so klar, es hat B12. Nein, das Kind ist eben gesund und hat auch durch die Mutter den Mangel. Wenn sie Veganerin ist und das Kind weiterhin stillt, wird es quasi immer dramatischer. Und das Kind wird supplementiert mit B12, ist aufgesättigt und dann ist es gesund wie alle anderen auch.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Es gibt eine Ergänzung von Herrn Opladen.

Herr Prof. Opladen (MHBA): Ich möchte gern noch mal auf die Frage von Frau S. eingehen und einen Hinweis geben, was die Ressourcen von Stoffwechselambulanzen bzw. weiteren behandelnden Ambulanzen angeht. Man muss sich ja überlegen – und das hat Frau Gramer auch schon mal gesagt –: Was eigentlich das Ziel sein muss, ist ein gemeinsames Paket in diesem Neugeborenen-Screening-Algorithmus für die Vitamin-B12-Mängler, über die jetzt schon viel gesprochen worden ist, aber tatsächlich auch für die Propionazidämien, Methylmalonazidurien und Homocystinurien. Und wenn man jetzt über die Ressourcen der weiterbehandelnden Ambulanzen nachdenkt, dann ist es ja so, dass die früher oder später sowieso dorthin kommen, ob sie jetzt den Weg über das Neugeborenen-Screening gegangen sind, vielleicht präsymptomatisch behandelt werden, mit weniger potenziellem Bedarf an irgendwelchen Förderungen, weil sie eben möglicherweise noch weniger bleibenden Schaden genommen haben. Wenn sie aber symptomatisch werden, werden sie dort auch behandelt. Und das heißt also letztendlich: Ich denke, die Ressource Stoffwechselambulanz oder Ambulanz, die in der Nachversorgung die größere Rolle spielt, die kann man tatsächlich ein Stück weit hintenanstellen, das spielt hier nicht die Rolle.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau T..

Frau Dr. T. (G-BA GS): Danke schön. Ich will den Blick jetzt noch mal ein bisschen weiten und auf die Therapiemöglichkeiten zu sprechen kommen. Und da fällt mein Blick in meinen Computer zu Herrn Opladen. Herr Opladen, zu MMA und PA und auch zur Homocystinurie: Welche Möglichkeiten der Therapie gibt es? Und können wir das vielleicht irgendwo nachlesen, in Leitlinien möglicherweise? Und sind die Therapieoptionen, die es dort gibt, auch alle zulasten der GKV abrechenbar?

Herr Prof. Opladen (MHBA): Fangen wir mit der Methylmalonsäure an: Ich denke, da ist es sehr gut belegt. Dazu kann Frau Karall gern auch noch etwas sagen. Letztendlich ist es so, dass es aber gerade für die Erkrankungen seit 2014 eine erste Version und dann auch seit 2021 eine überarbeitete Version, eine aktualisierte Version von klinisch abgestimmten Leitlinien gibt.

Und da muss man letztendlich sagen: Es gibt mehrere Therapieoptionen. Das hängt ein Stück weit davon ab, welche entsprechende Form der Methylmalonazidurie hier nun vorliegt. Ist es eine Vitamin-B12-responsive Form oder eine Mut⁰-Variante, die dort nicht auf Hydroxocobalamin anspricht? Letztendlich gibt es aber verschiedene medikamentöse Ansätze. Das sei zum Beispiel die Substitution von Carnitin, Vitamin B12, wie schon angesprochen, die, wenn man ein konsequentes Notfallmanagement mit einhält – das bedeutet also im Rahmen von Infektionen zum Beispiel, auf stationäre Aufnahme oder eine anabole Therapie mit Glukose –, aber letztendlich das Outcome sehr gut beeinflussen.

Ein Aspekt, der in den Leitlinien immer eine vielleicht größere Rolle spielt, sind Organtransplantationen, das hatte Frau Gramer schon angesprochen. In Bezug auf die Methylmalonazidurie ist es die Lebertransplantation oder eine kombinierte Leber-/Nierentransplantation. Das ist so die Standardbehandlung, die wir aktuell durchführen, die auch die Prognose deutlich verbessert hat, da gibt es verschiedene Studien, die das belegen. Was man aber auch da – und das wurde auch schon kurz angesprochen – sehen muss: Es gibt gerade für die Methylmalonazidurie vermutlich relativ bald eine mRNA-Therapie, die jetzt noch in klinischer Erprobung, aber schon bald in Studien verfügbar sein sollte – bzw. Genersatztherapien.

Und ähnlich ist es ein Stück weit auch für die Propionazidämie. Da ist die Konstellation der Medikamente, die man dort geben kann, noch ein bisschen anders. Aber es ist tatsächlich so, um die Frage zu beantworten: Es sind von den Krankenkassen, sagen wir mal, erstattbare Behandlungen, neben der Diätetik die eben angesprochenen Medikamente und Organtransplantationen. Auch für die Propionazidämie gibt es eine mRNA-Therapie, die sich in einer frühen Studie befindet, sodass da tatsächlich auch neue, vielleicht auch mehr innovative, Therapien zur Verfügung stehen.

Letzter Punkt dazu, weil das auch eine Rolle spielt: Gerade für die Lebertransplantation weiß man bei der Propionazidämie, dass es die häufig limitierenden kardialen langfristigen Komplikationen deutlich reduziert und man damit eine deutlich längere Lebenserwartung erreichen kann. Das waren jetzt so die beiden Intoxikationserkrankungen.

Vielleicht noch ein Wort zur klassischen Homocystinurie. Auch da ist es so, dass wir, abhängig vom Therapiebeginn, mit verschiedenen medikamentösen Ansätzen, meistens Cofaktor-Substitution oder enzymatischen Bypassprozessen, zum Beispiel die Gabe von Betain, den Stoffwechselweg gut beeinflussen können und auch die Langzeitkomplikationen beeinträchtigen.

Frau Dr. T. (G-BA GS): Herr Opladen, können Sie uns noch die Leitlinien nennen, die hier relevant sind?

Herr Prof. Opladen (MHBA): Fangen wir bei der Methylmalonazidurie an: Da gibt es eine Publikation von Baumgartner, Matthias, 2014. Das ist die ursprüngliche Leitlinie, die dann von Herrn Forny 2021 für die Homocystinurien revidiert worden ist, und dabei zum Beispiel auch den MTHFR-Mangel, da gibt es klinische Leitlinien von Frau Huemer, Martina, das wurde eben von Frau Karall schon mal angesprochen. Und für die Propionazidämie gibt es letztendlich Arbeiten – da muss ich einmal ganz kurz schauen, wer der Erstautor war –, das ist auch in Kooperation mit den Heidelberger Kollegen – kann ich Ihnen aber gern auch noch mal in den Chat gleich reinschreiben, wer der Autor war.

Frau Dr. T. (G-BA GS): Vielen Dank.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann Frau G..

Frau G. (DBR/DGM): Ich habe eine Frage. Zuerst aber noch mal ganz großen Dank für die Einordnung zum Thema Überlastung der Stoffwechselambulanzen, dass Sie alle, die davon betroffen sind, jetzt sagen „wir schaffen das“. Ich glaube, das ist gut zu hören, denn ich glaube, wir haben eh schon so viele Herausforderungen, da müssen wir nicht noch mehr Probleme machen, wo vielleicht dann gar keine sind. Und möglicherweise entlastet es ja sogar die

Kinderärzte, weil da nicht so viele Kinder mit den unspezifischen Symptomen hypoton und entwicklungsverzögert aufschlagen, sondern die eben, wie hier auch schon gesagt wurde, dann in die direkte Diagnostik kommen.

Und zum Second-Tier auch noch mal danke, dass noch mal deutlich gemacht wurde, dass die Kapazitäten jetzt schon aufgebaut werden. Also das heißt, das ist ein Thema, das wir jetzt eigentlich gar nicht diskutieren müssen.

Meine Frage geht Richtung Müttersupplementation: Ich habe es eigentlich der Publikation von Frau Gramer so entnommen, dass es schon viele sind, die eigentlich gar nicht die sind, die sich vegan ernähren usw., also wo ich mit einer bloßen „nimm mal Vitamin B12, das es bei dm gibt“ weiterkomme, sondern dass es viele Resorptionsstörungen sind, wo ich dann schon ein bisschen auch die Gefahr sehe, wenn man sagt, man will diese Bluttestungen in der Schwangerschaft nicht machen, sondern beschränkt sich auf die Ernährungsempfehlung, dass ich dann die Mehrheit eigentlich gar nicht finde. Ist das richtig?

Herr J. (Vorsitzender): Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ja, da haben Sie recht. Also wenn Sie nur supplementieren, dann nützt das den Müttern, die vielleicht eine Mangelernährung haben. Bei den vegan und vegetarisch ernährten Frauen, muss ich sagen, aus der Heidelberger Erfahrung, das waren nur ganz wenige, die wir übers Screening gefunden haben. Denn meine Einschätzung ist, dass die meistens sehr gut informiert sind und in der Schwangerschaft supplementieren, so erkläre ich mir das. Oder sie haben beim Pilotprojekt nicht mitgemacht, das könnte auch sein, das kann ich nicht beantworten. Aber ganz klar: Wenn Sie keine Vitamin-B12-Bestimmung machen und der Mutter mit der atrophischen Gastritis sagen „supplementieren Sie mal“, die macht das brav, genau solche Fälle haben wir zigfach, die nimmt das halt nicht auf und dann nützt das überhaupt nichts. Und deswegen noch mal das Votum dafür – wir sprechen jetzt hier über das Screening –: Lassen Sie uns das tun. Aber gleichzeitig Vitamin-B12-Bestimmung in der Schwangerschaft wäre dann klar zu bevorzugen zu reiner Supplementation. Man sollte einfach alles tun. Aber wir alle wissen, wie schwierig es ist, das in der Fläche umzusetzen.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Gramer. – Frau U..

Frau U. (GKV-SV): Ein Punkt zu den Schwangeren. Was ich weiß, ist, dass in der Schwangerschaft häufig ein Hb-Wert bestimmt wird, und die Mütter haben in der Regel einen niedrigen Hb-Wert, auch die mit den Resorptionsstörungen. Das Problem ist nur: Die kriegen dann Eisen, da steigt das Hb nicht und es kontrolliert keiner mehr. Ich gehe davon aus, dass es den Müttern, deren Kinder hinterher so schwere Mangelerscheinungen haben, nicht gut geht. Also ich kann mir nicht vorstellen, wie man eine Schwangerschaft durchsteht mit einem Vitamin-B12-Mangel, der dann auf das Kind so relevante Auswirkungen hat. Das ist, was ich nicht nachvollziehen kann, aber ich glaube, das müssen wir eh an anderer Stelle diskutieren.

Ich habe zwei andere Fragen. Und zwar, wenn ich das richtig weiß zu den Pilotprojekten, haben Sie immer so ein bisschen unterschiedliche Algorithmen gehabt, vor allem, was die Grenzwerte angeht, aber Sie haben die gleichen Second-Tier und die gleichen Vorgehen, was die Kontrollkarte und solche Sachen angeht. Also da wäre für uns vielleicht auch noch mal ein Hinweis, was jetzt vielleicht der beste State-of-the-Art-Algorithmus ist, auch vielleicht mit Grenzwerten, denn es muss ja dann erst mal von den anderen Laboren umgesetzt werden.

Und dann habe ich noch eine Frage, wo ich mir keinen Reim machen kann, und zwar aus dieser Publikation von 2024 zum Vitamin-B12-Mangel von Frau Mütze. Da steht, in Hannover und München haben ungefähr 98, 99 % an dem Pilotprojekt teilgenommen, in Heidelberg waren es nur 66 %. Da ist die Frage, warum da so wenige teilgenommen haben.

Herr J. (Vorsitzender): Herr Manukjan.

Herr Dr. Manukjan (Screeninglabor Hannover): Zur ersten Frage: Ich meine, wir hätten uns mal ausgetauscht – auch zwischen den Zentren München, Heidelberg, Hannover – zu der

Frage der Cut-offs. Und die waren tatsächlich marginal divers. Also wir sind da ein bisschen die Strategie gefahren, vor allem zuletzt, ein bisschen die Cut-offs weiter zu streuen, um mehr in die Second-Tiers zu bekommen, einfach um auch Erfahrungswerte zu sammeln zum einen, zum anderen, um zu sehen, ob wir dadurch irgendetwas verpassen. Im Grunde genommen, meine ich, sind die so nah beieinander, dass man da definitiv etwas zentralisieren kann und sagen kann, dass es da eine Empfehlung gibt seitens der erfahrenen Zentren an alle Zentren, sodass es letzten Endes auch umsetzbar ist für alle.

Und bei den Second-Tiers selbst haben wir 5 Analyten, die wir im Second-Tier fahren. Ich glaube, das ist in den beiden anderen Zentren inzwischen auch so. Und da sind die Cut-offs, meine ich, auch analog. Also das ist nicht so, als würde sich das großartig unterscheiden.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Röschinger.

Herr Dr. Röschinger (Screeninglabor München): Ganz kurz dazu, denn das ist sehr gut beschrieben. Also wichtig ist, sich noch mal gewahr zu sein, dass grundsätzlich in jedem Labor die Messwerte alle unterschiedlich sind. Das heißt also, Tandem hat eine Schwankung. Und es gab zum Beispiel jemand, der hatte drei Tandem-Massenspektrometer in einem Labor und hat sozusagen dann für jedes Tandem-Massenspektrometer eigene Normwerte generiert. Das wollen wir natürlich vermeiden. Und deswegen haben wir das Paper gerade genannt, Maier et al., wo die Studie von den drei Zentren zusammengefasst ist. Da haben wir eine eigene, können Sie nachschauen, Abbildung oder eigentlich Tabelle, wo wir genau diese Schwankung von allen drei Laboren dokumentieren. Das ist nicht viel, aber es ist immer so eine leichte Unschärfe, die einfach gerätimmanent ist, und im Labor natürlich sowieso, und so schwankt das. Also die, die wir finden, sind so weit davon entfernt, dass wir da kein Problem sehen. Die milden weiterhin, haben wir gesagt, werden wir immer bei jeder Erkrankung finden, wenn nicht alle milden.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Fingerhut.

Herr Dr. Fingerhut (FAMH): Nur ganz kurz zu den Cut-offs. Man muss sich bewusst sein: Acylcarnitine, Aminosäuren mit Tandem-Massenspektrometrie, das sind keine TSH-Werte, die in der Regel auf Punkt und Komma festgelegt werden, sondern wenn irgendwer irgendetwas reinschreiben will, dann bitte maximal Perzentile, die empfohlen werden, und keine Absolutwerte.

Herr J. (Vorsitzender): Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ich kann kurz zu der Teilnahmerate kommentieren, nach der Sie gefragt hatten. Ich glaube, wie die hohe Teilnahme in München und Hannover erreicht wurde, das müssten die dortigen Labore kommentieren. Ich kann zu Heidelberg sagen, dass diese 66 % nicht daran lagen, dass in den Kliniken, in denen gefragt wurde, nur 66 % der Eltern mitmachen wollten, sondern wir mussten dort Kliniken dazu gewinnen, dass sie eben die Studienaufklärung auch mit dem Regel-Screening-Aufklärungsbogen an die Eltern ausgegeben haben. Und die Kliniken, die gesagt haben „Jawohl, das machen wir“, da haben fast 100 % der Eltern teilgenommen. Es gab Kliniken, die haben gesagt „Uns ist der Aufwand schon groß genug, Regel-Screening und CF-Screening aufzuklären, wir wollen bei der ganzen Studie nicht mitmachen“, also so hat sich das erklärt, einfach an gewissen Standorten, die gesagt haben „Das ist uns zu viel Aufwand“, aber nicht an den Eltern.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Gramer. – Mit Blick auf die Zeit würde ich sagen, wir nehmen die vorletzte Frage von Herrn H. und dann die Frage von Frau T.. – Herr H..

Herr H. (DBR/DIG-PKU): Vielen Dank. Meine Frage ist ganz kurz, sie geht ein bisschen zurück auf die Frage, die vorhin Frau G. in den Raum geworfen hat, zu den Kindern, die erst später einen Vitamin-B12-Mangel entwickeln. Nur bitte noch mal zur Klarstellung, dass ich es richtig verstanden habe: Diese Kinder sind ja keine falsch-negativen Screening-Ergebnisse, das heißt, auch eigentlich gar nicht Gegenstand dieser Diskussion an dieser Stelle, weil sie auch keinen Rückschluss auf die Qualität des Screenings zulassen. Ist diese Annahme richtig?

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Vielleicht als direkte Antwort auf Ihre Frage: nur, wenn es ein Screening gibt. Wenn wir nicht screenen, dann werden die natürlich später manifest, weil die klinische Manifestation des B12-Mangels ist nicht bei Geburt, sondern durch das Wegfallen späterer neurologischer Entwicklungen. Das heißt, es ist richtig, wenn wir screenen. Wenn wir nicht screenen, dann verteilt sich das auf das Alter, in dem die Kinderärzte die finden.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Blankenstein. – Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Nur als Kommentar noch dazu: Ich schließe mich an. Was wir aber immer tun, wenn wir von einem symptomatisch diagnostizierten Fall erfahren, in den Pilotprojekten zum Beispiel, ist, dass man noch mal in die Erstkarte zurückgeht, sich noch mal das Homocystein, die Methylmalonsäure anguckt und schaut: Hätte man die finden können, sind die nicht richtig ausgesiebt worden? – Da hat man in Heidelberg gut gesehen, dass es welche gibt, die waren da noch ganz normal und entwickeln sich erst später.

Und das Gleiche würde man für alle anderen Zielkrankheiten auch tun. Also Sie haben völlig recht, das ist einfach eine andere Entität. Trotzdem würde man im Sinne der stetigen Qualitätsverbesserung immer noch mal die initiale Screening-Karte prüfen, ob man vielleicht an seinen Algorithmen etwas verbessern kann.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Gramer. – Dann Frau A..

Frau A. (G-BA GS): Nur ganz kurz: Wir waren da jetzt gerade an dem Punkt schon weiter. Es ist ja eben auch die Vitamin-B12-Gabe bei der Mutter diskutiert worden, wenn dieser Mangel ernährungsbedingt ist. Ich möchte ganz kurz noch mal darauf hinweisen: Ich bin von Hause aus auch Apothekerin und will noch mal den Blick auf die Zulassung der Arzneimittel lenken und auch auf die Verordnungsfähigkeit zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen. Es handelt sich ja hierbei um nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die grundsätzlich nicht verordnungsfähig sind. Und auch der G-BA hat in seiner sogenannten OTC-Übersicht dort keine Ausnahme geschaffen für Vitamin-B12-Präparate, die nicht durch einen ernährungsbedingten Mangel behoben werden können, dieser Vitamin-B12-Mangel. Also das bitte ich noch mal zu bedenken. Und es gibt auch keine Zulassung von Vitamin-B12-Arzneimitteln. Also deswegen: Ich rede hier vor allen Dingen von Arzneimitteln, die nicht zugelassen sind für eine Therapie eines Vitamin-B12-Mangels, der nicht auch ernährungsbedingt behoben werden kann. Das bitte ich noch mal zu berücksichtigen.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann Frau T..

Frau Dr. T. (G-BA GS): Ich würde mich ganz gern noch mal an die Kliniker unter Ihnen wenden wollen. Ich hatte gerade Herrn Opladen gehört, dass er gesagt hat, dass es hier die Möglichkeit von Organtransplantation gibt. Wenn ich das richtig verstanden habe, Herr Opladen, dann schon sehr zeitig wahrscheinlich, frühzeitig im Kindesalter, oder so. Und dennoch, denke ich mal, ist es ja keine kurative Therapie, sondern – ja, was auch immer –, weil die toxischen Stoffe sich ja weiterhin in Niere und Leber ansammeln, sodass dann eine nachfolgende Organtransplantation notwendig wird. Also zumindest ist das so mein Verständnis davon. Ich hatte vorhin auf die Therapien angesprochen und wir wissen ja, dass die Kinder nicht geheilt werden können durch diese Therapien. Meine Frage bezieht sich darauf, warum Sie nicht geheilt werden können. Also was ist im Moment aktuell für Therapieformen in der Welt und warum werden die Kinder trotzdem schwerstkrank?

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer kann antworten? – Herr Opladen.

Herr Prof. Opladen (MHBA): Ja, also ich kann gern etwas dazu sagen. Vielleicht noch einmal ganz kurz zur Lebertransplantation: Frau T., da haben Sie natürlich vollkommen recht. Also es ist in dem Sinne keine Heilung. Aber wenn man überlegt, welche Faktoren langfristig die Prognose – jetzt sprechen wir zum Beispiel einmal konkret von der Propionazidämie – beeinflussen, dann ist es zum Beispiel die kardiale Dekompensation, also letztendlich die

Herzinsuffizienz, die dann auch zu einer Lebenslimitierung führt. Und da gibt es gute Daten und letztendlich auch, sagen wir mal, bezüglich der möglichen Therapien, dass eine frühe Lebertransplantation – und wenn wir hier von „früh“ reden, dann ist es tatsächlich im frühen Kindesalter, zweites, drittes Lebensjahr – dazu führt, dass die kardialen Dekompensationen tatsächlich dadurch rauszögern, sie werden nicht geheilt, genauso wie mögliche andere Organmanifestationen, die bei beiden Intoxikationserkrankungen auftreten können. Da gehört zum Beispiel bei der Methylmalonazidurie auch die Niereninsuffizienz irgendwann dazu. Aber gerade die limitierenden Faktoren – Herz zum Beispiel – werden davon positiv beeinflusst.

Und noch mal kurz zu der Nachfrage zu den neuen Therapien, warum man noch nicht soweit ist: Also ich glaube, wenn man sich jetzt die Studienlandschaft anschaut, gibt es die vielversprechendsten Daten für die mRNA-Therapie. Das ist sowohl für die MMA als auch für die PA auch in clinicaltrials.gov gelistet. Und da können Sie schauen, dass es erste Erfahrungen aus den USA bereits gibt. Das ist aus meiner Perspektive vielversprechender, weil wahrscheinlich das Konstrukt des Vektors etwas besser ist, wie es die Therapie für Propionazidämie hier ist.

Frau Dr. T. (G-BA GS): Und warum werden die Kinder jetzt trotzdem schwerstkrank?

Herr Prof. Opladen (MHBA): Da habe ich dann direkt ein als Nachsatz. Also gerade die beiden genannten Erkrankungen sind am Ende auch in der Endstrecke mitochondrial, also Energiestoffwechselstörungen. Und diese Veränderungen, die quasi ja jede Zelle des Körpers betreffen, kann man nicht so kausal angehen, dass quasi am Ende dieser Progress der sehr unterschiedlich sein kann, aber der tatsächlich immer stattfindet, auch gehalten werden kann.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Gibt es noch eine weitere Ergänzung? Wir haben noch ein paar Minütchen. Hat jemand eine letzte Frage? – Frau T. noch mal.

Frau Dr. T. (G-BA GS): Also wenn jetzt hier keiner mehr etwas fragen will, dann frage ich noch mal. Also es gibt ja die ganz, ganz schweren Verlaufsformen von MMA und PA, aber es gibt ja auch die sogenannten B12 -responsiven -

Danke schön, genau. – Und dann gibt es aber auch die Late-onset, wo wahrscheinlich genau diese Erkrankungen dazugehören. Und wahrscheinlich profitieren die Kinder, die nicht so schwere Verlaufsformen haben, am ehesten von diesem Screening. Nun haben wir ja auch alle das Screening an sich im Blick, also das Neugeborenen-Screening, was im Moment ja sehr, sehr gut läuft, auch sehr stark wahrgenommen wird, wo auch ein großes Vertrauen aus der Bevölkerung in dieses Screening gegeben wird, das müssen wir ja auch mit im Blick behalten, das wollen wir ja nicht verlieren. Und deshalb mal meine provokante Frage, auch so ein bisschen mit Rückblick auf Regensburg: Wie wäre es denn, einen sogenannten Cut-off einzurichten, also einen Cut-off für die Kinder, denen man ganz offensichtlich nicht helfen kann? Also so wirklich gar nicht, weil die schon pränatal geschädigt sind und wo nachher wirklich gar nichts mehr geht. Ich weiß, das ist provokant, aber ich stelle die Frage einfach mal, denn wir haben jetzt die Chance.

Herr J. (Vorsitzender): Herr Fingerhut.

Herr Dr. Fingerhut (FAMH): Also die Antwort ist eigentlich – ich hatte es vorhin schon mal versucht zu sagen –: Wenn wir jetzt nur noch auf das Propionylcarnitin sehen, dann sind die, die nicht profitieren, die ganz klassischen, die haben ein Propionylcarnitin von 15, 20 Mikromol pro Liter bei einem Cut-off von irgendwo bei vier bis sechs. Die, die am besten davon profitieren, die haben nur einen Wert unter Umständen von 6,1 und ein niedriges Methionin. Also wenn ich die ausblenden will, dann muss ich sagen „Okay, alles, was über 15 ist, gucke ich gar nicht an“. Aber kann ich das machen? Weil ich ja gar nicht weiß - - Es kann ja auch mal einer von denen, die profitieren, 15 haben. Also aus meiner Sicht kann man das nicht trennen. Und das fände ich ethisch auch für mich als Labormensch unverantwortlich zu sagen „Wenn der 20 hat, Herr Fingerhut, dann gucken Sie aber nicht hin, wenn er 6,5 hat, auf jeden

Fall“.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Opladen.

Herr Prof. Opladen (MHBA): Ich schließe mich da noch mal ganz kurz an. Noch mal zum Grundverständnis, weil Sie auch von pränatalen Schädigungen zum Beispiel gesprochen haben. Wir sind ja hier im Bereich von Stoffwechselkrankheiten, die wir als Intoxikationskrankheiten bezeichnen. Das heißt also, der Prozess, der schädigt, tritt dann ein, wenn in den weitesten Fällen das Kind selbst diese Entgiftung, zum Beispiel der für sie schädlichen oder für das Kind schädlichen Aminosäuren, vornehmen muss. Das heißt, in den wenigsten Fällen, auch wenn man sagt, eine pränatale Therapie kann noch das Outcome verbessern, das lassen wir mal raus – aber wir haben letztendlich hier überhaupt keine schwerwiegenden Organmanifestationen oder Veränderungen pränatal. Das heißt also, da passiert der eigentliche Schädigungsmechanismus erst nach der Geburt. Und damit ist das ein konstanter Prozess, der durch eine endogene Vergiftung das Kind langfristig schädigen kann, nur zu Klärung.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ich kann mich Herrn Fingerhut nur anschließen. Also zu der Frage „Macht man irgendwo eine Oberbegrenzung, wo man sowas nicht mehr mitteilt?“, wäre meine Haltung dazu: klar nein. Wir haben ja mit dem Second-Tier eine gute Möglichkeit, falsch-positive Befunde zu vermeiden. Das heißt, die Eltern, denen ich sage, dieser Befund ist auffällig und hoch auffällig, dieses Kind ist betroffen, da würde mich die Klinik im besten Fall auch wegen des symptomatischen Kindes kontaktieren und diese Diagnose würde ich dann auch stellen. Also ich fände es auch kinderärztlich unethisch, jetzt zu sagen „Ja, dich screene ich jetzt gar nicht, weil ich das nicht so gut behandeln kann“. Ich würde es selektiv auch diagnostizieren. Ich würde mir wünschen, die periphere Klinik denkt daran, lässt das Screening entblenden oder fragt nach einer selektiven Diagnostik. Und von daher würde ich keinen guten Grund sehen, diese Kinder nicht mit zu screenen.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Ähnliche Richtung. Ich glaube, wir alle gucken jetzt gerade nicht auf C3, weil wir genau wissen, dass hinter der Tür ein ganzes Bündel von Krankheiten wartet. Deswegen wurde sich, als das erweiterte Neugeborenen-Screening eingeführt wurde, entschlossen, dass wir C3 nicht angucken. Wenn wir diese Tür aufmachen, müssen wir mit den Konsequenzen leben. Und es würde mir auch als Laborleiter sehr schwerfallen, gerade bei den Menschen, die sehr, sehr hohe Werte haben, zu sagen „Ich gebe da einen unauffälligen Befund raus“. Also so viel lügen kann ich, glaube ich, nicht. – Danke.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen lieben Dank. – Herr Manukjan.

Herr Dr. Manukjan (Screeninglabor Hannover): Nur eine kurze Ergänzung, vor allem zu dem, was Frau Gramer gesagt hat. Ein unauffälliges Screening in dem Kontext, hohe C3 und PA, ist nahezu gar nicht möglich – oder hier zumindest in Hannover – zu allen, die wir bislang gefunden haben in meiner Zeit, auch die Rückfragen haben seitens der Zentren und Kliniken eben „Was hat denn dieses Kind?“. Also viele kommen tatsächlich auch bereits mit einem Vermerk, Verdacht auf Stoffwechselerkrankung oder einem Anruf manchmal auch als Eilprobe zu uns, sodass wir eh einen auffälligen Befund rausgeben würden, zumindest in diesem Zusammenhang.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau G..

Frau G. (DBR/DGM): Ja, eigentlich hat sich meine Frage durch die Antworten jetzt erledigt. Ich war nur ein bisschen irritiert, weil eigentlich ja schon mehrfach klar gesagt wurde, dass alle Kinder profitieren. Die diagnostische Irrfahrt wurde angesprochen usw. Und so, wie ich verstanden habe, rette ich die Kinder ja dann - - Also ich rette dann trotzdem meistens das Leben der Kinder. Also das war zumindest mein Verständnis. Also die Hälfte ist ungefähr

präsymptomatisch und manche sind dann zwar schon entgleist, aber trotzdem rette ich da vielen dann auch noch das Leben.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. Dann war das wahrscheinlich die letzte Wortmeldung. Hat noch jemand einen Kommentar, eine Frage, eine Anregung? – Es gibt keine Wortmeldungen mehr. Dann bedanke ich mich ganz herzlich bei den Sachverständigen für ihre Teilnahme, auch dafür, dass sie uns ihre schriftlichen Stellungnahmen geschickt haben. Vielen herzlichen Dank für Ihre Zeit, auch an die Teilnehmenden im Online-Forum. Und auch bei der AG möchte ich mich bedanken für die rege Teilnahme und die rege Diskussion.

Eine Information für die Sachverständigen: Wir haben für Sie Essen bestellt, Sie können jetzt in den Speisesaal gehen und Ihr Mittagessen genießen. Herzlichen Dank. Wir bleiben noch kurz hier und besprechen das weitere Vorgehen. Herzlichen Dank!

Schluss der Anhörung: 12:32 Uhr

Stand: 23.01.2025



Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie:

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:

Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Juni 2015 (BAnz AT 18.08.2016 B1), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. März 2024 (BAnz AT 12.07.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. § 17 wird wie folgt geändert:
 1. In Absatz 1 werden nach Nummer 16 folgende Nummern eingefügt:
„17. Vitamin-B12-Mangel
18. Homocystinurie
19. Propionazidämie
20. Methylmalonazidurie“
 2. In Absatz 2 wird nach Satz 5 folgender Satz eingefügt: „Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 17 bis 20 erfolgt in zwei Untersuchungsschritten; im ersten Schritt werden mittels Tandemmassenspektrometrie mindestens die Leitmetaboliten Propionylcarnitin und Methionin bestimmt; bei auffälligen Werten von Propionylcarnitin oder Methionin (aufgrund laborinternen Standards) erfolgt in einem zweiten Schritt aus der ersten Trockenblutkarte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Tandemmassenspektrometrie eine Überprüfung der folgenden Parameter: Methylmalonsäure, Methylcitrat, 3-OH-Propionsäure, Homocystein.“
- II. In § 18 wird in Absatz 2 und Absatz 5 jeweils die Angabe „gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 und 16“ durch die Angabe „gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 bis 20“ ersetzt.

- III. Die Anlage 3 „Elterninformation zum Erweiterten Neugeborenen-Screening“ wird wie folgt geändert:
1. In dem Abschnitt „Auf welche Krankheiten wird untersucht“ werden in dem Satz „Hypothyreose, Adrenogenitales Syndrom (AGS), Biotinidasemangel, Galaktosämie, Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA), Ahornsirupkrankheit (MSUD), Fettsäurestoffwechseldefekte (MCAD-Mangel, LCHAD-Mangel, VLCAD-Mangel), Carnitinzyklusdefekte, Glutaracidurie Typ I, Isovalerialacidämie, Tyrosinämie Typ I, Schwere kombinierte Immundefekte (Severe combined Immunodeficiency, SCID), Sichelzellkrankheit, spinale Muskelatrophie (SMA) (Krankheiten nachfolgend beschrieben).“ nach dem Wort „(SMA)“ ein Komma und die Wörter „Vitamin-B12-Mangel, Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie“ eingefügt.
 2. Nach dem Abschnitt „Spinale Muskelatrophie (SMA) Mangel eines bestimmten Proteins (Survival-Motor-Neuron (SMN)-Protein) führt zu einer zunehmenden Muskelschwäche mit rückläufiger Entwicklung der Motorik und Einschränkung der Lungenfunktion. Die Therapie erfolgt medikamentös und symptomatisch (physiotherapeutisch, rehabilitativ, orthopädisch, psychologisch). Die ersten Krankheitssymptome bei Kindern mit infantiler SMA (der häufigsten und schwersten Ausprägung) treten bis zum 6. Lebensmonat auf. Unbehandelt versterben diese Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren (Häufigkeit ca. 1/6 000 bis 1/11 000 Neugeborene).“ werden folgende Abschnitte eingefügt:

„Vitamin-B12-Mangel

Der Vitamin B12-Mangel kann sowohl aufgrund vegetarischer oder veganer Ernährung (Häufigkeit 1:5.300 – 1:100.000) als auch erblich bedingt (Häufigkeit 1:1000.000) auftreten.

Ein unbehandelter Vitamin B12-Mangel kann z.B. zu Entwicklungsstörungen und Blutarmut führen.

Homocystinurie

Homocystinurie ist eine seltene Stoffwechselerkrankung, die z.B. Entwicklungsstörungen, Sehprobleme und Krampfanfälle verursachen kann (Häufigkeit 1:170.000 – 1:500.000).

Propionazidämie und Methylmalonazidurie

Propionazidämie und Methylmalonazidurie sind seltene Stoffwechselerkrankungen, die z.B. zu Herzerkrankungen und Entwicklungsstörungen führen können (Häufigkeit 1:100.000 – 1:350.000).“
 3. In dem Abschnitt „Hinweis: Nicht bei allen oben genannten Erkrankungen kann die rechtzeitige Behandlung Krankheitsfolgen vollständig verhindern. Eine umgehende Behandlung ermöglicht dem betroffenen Kind in den meisten Fällen eine normale Entwicklung.“ wird Satz 2 wie folgt gefasst: „Eine frühe Diagnose und eine umgehende Behandlung ermöglichen dem betroffenen Kind in den meisten Fällen eine normale Entwicklung.“
- IV. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Sie sind erst nach Ablauf von sechs Monaten ab ihrem Inkrafttreten anzuwenden. Bis zu diesem Zeitpunkt gilt die Richtlinie in ihrer vor dem Inkrafttreten dieses Beschlusses geltenden Fassung.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Stand: 23.01.2025

Gemeinsamer
Bundesausschuss

Tragende Gründe

zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Kinder-Richtlinie:

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:

Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer
Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und
Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-
Screening

Vom T. Monat JJJJ

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Rechtsgrundlage.....	4
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
2.1 Medizinischer Hintergrund	4
2.2 Nutzenbewertung	6
2.2.1 Gegenstand der Nutzenbewertung	6
2.2.2 Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts	6
2.2.3 Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG- Abschlussberichts durch den G-BA	8
2.3 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines Screenings auf Vitamin-B12- Mangel, MMA, PA und HU	9
2.4 Machbarkeit und Ausgestaltung eines Screenings auf Vitamin-B12-Mangel, MMA, PA und HU	10
2.4.1 Durchführung einer Sachverständigenanhörung	10
2.4.2 Recherche der Abteilung Fachberatung Medizin zum Neugeborenen-Screening auf Vitamin-B12-Mangel, MMA, PA und HU im internationalen Vergleich	11
2.5 Notwendigkeit für die Aufnahme von Vitamin-B12-Mangel, MMA, PA und HU in das Erweiterte Neugeborenen-Screening	14
2.6 Evaluation.....	20
2.7 Wirtschaftlichkeit.....	21
2.8 Fazit.....	21

3.	Würdigung der Stellungnahmen	21
4.	Bürokratiekostenermittlung	21
5.	Verfahrensablauf	22
6.	Fazit.....	23
7.	Anlagen	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
C0	Carnitin
C2	Acetyl-Carnitin
C3	Propionyl-Carnitin
C16	Palmitoyl-Carnitin
cbl	Cobalamin
cbl ⁺	Cobalamin-responsiv
cblA, cblB, cblD1, cblD2, cblE, cblG	Methylcobalaminmangel-Subtypen
CBS-Mangel	Cystathionin-Beta-Synthase-Mangel
ENS	Erweitertes Neugeborenen-Screening
Hcy	Homocystein
HU	Homocystinurie
i.m.	intramuskulär
k. A.	keine Angabe
LC-MS/MS	Flüssigkeitschromatografie mit MS/MS
Met	Methionin
MMA	Methylmalonazidurie
MSMS MS/MS	Tandemmassenspektrometrie
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
mut0	vollständiger Ausfall der Methylmalonyl-CoA-Mutase
mut-	partieller Ausfall der Methylmalonyl-CoA-Mutase
NGS	Neugeborenen-Screening
PA	Propionazidämie
Phe	Phenylalanin
p.o.	Per os /oral
RMD	Remethylierungsstörung (MTHFR, methylcobalamine deficiencies)
RUSP	Recommended Uniform Screening Panel
tHcy THcy	total homocysteine / Gesamt-Homocystein

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschließt die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der gesetzlich Versicherten.

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 26 Absatz 2 in Verbindung mit §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 Satz 1 Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungsmethoden zur Früherkennung von Krankheiten daraufhin, ob das Vor- und Frühstadium dieser Krankheiten durch diagnostische Maßnahmen erfassbar ist, die Krankheitszeichen medizinisch-technisch genügend eindeutig zu erfassen sind, genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden sind, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eindeutig zu diagnostizieren und zu behandeln sowie ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit eines Screenings nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Untersuchung zur Früherkennung von Krankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Der Anlass des Verfahrens war der Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V, der vom Plenum am 20. Oktober 2022 angenommen wurde, auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie [HU], Propionazidämie [PA] und Methylmalonazidurie [MMA]) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS).

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss wird das Screening auf Vitamin-B12-Mangel sowie auf die Zielerkrankungen HU, PA, MMA, in das ENS aufgenommen.

Berücksichtigt wurden die Ergebnisse des Abschlussberichts S22-02 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen ersten Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur, eine gesonderte Sachverständigenanhörung, die Ergebnisse der Recherche der Abteilung Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA (Abt. FBMed) zum Neugeborenen-Screening auf Vitamin-B12-Mangel, MMA, PA und HU im internationalen Vergleich sowie die Auswertung der Stellungnahmen im Rahmen des gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahrens.

2.1 Medizinischer Hintergrund

Remethylierungsstörungen (RMD) sind Stoffwechselstörungen, bei denen der Stoffwechsel von Folsäure und Vitamin B12 beeinträchtigt wird. Sie führen zu einer Anhäufung von Homocystein und anderen toxischen Stoffen im Körper. Dies kann zu den im Weiteren beschriebenen Erkrankungen führen.

Vitamin-B12-Mangel, HU, PA und MMA können die motorische und neurokognitive Entwicklung von Kindern gefährden. In Abhängigkeit von der Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung kann das Leben eines Neugeborenen in Gefahr sein. Die Angaben zur Häufigkeit des ernährungsbedingten Vitamin-B12-Mangels variieren zwischen 1:5.300 bis zu weniger als

1:100.000 Neugeborene und resultieren im Wesentlichen aus Untersuchungen in Neugeborenen Screenings auf eben einen solchen Mangel.

Vitamin-B12-Mangel kann durch mütterlichen Mangel oder einen genetisch bedingten Transcobalamin-II-Mangel verursacht werden. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis erhöhter Methylmalonsäure im Urin und einen erhöhten Homocysteinwert im Plasma. Eine genetische Analyse ermöglicht die Abklärung eines Transcobalamin-II-Mangels. Für den Transcobalamin-II-Mangel wird auf der Seite <https://www.orpha.net>, dem Portal für seltene Erkrankungen und Orphan Drugs, eine Prävalenz von weniger als 1:1.000.000 angegeben. Die Behandlung besteht aus parenteraler Vitamin-B12-Gabe, die bei mütterlichem Mangel kurzfristig und bei genetischer Ursache lebenslang erfolgt.

Homocystinurie (HU): Die Prävalenz beträgt 1:500.000. HU umfasst mehrere Typen, die alle durch erhöhtes Homocystein im Blut und Homocystein im Urin gekennzeichnet sind. Typ 1 HU wird durch einen Cystathionin-Beta-Synthase- (CBS)-Mangel verursacht und kann Pyridoxin-responsiv oder -non-responsiv sein. Typ 2 HU entsteht durch einen Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase- (MTHFR)-Mangel. Weitere Formen werden durch Methylcobalaminmangel-Subtypen (cblD1, cblE, cblG) verursacht. Die Symptome variieren je nach Typ und können Augen, Skelett, Gefäßsystem und Gehirn betreffen. Die Diagnose wird durch genetische Analyse gestellt. Die Behandlung umfasst lebenslang die Gabe von Vitaminen, eine proteinarme Diät und die Verabreichung von Betain.

Propionazidämie (PA): Die Prävalenz liegt zwischen 1:50.000 und mehr als 1:100.000. PA wird durch einen Propionyl-CoA-Carboxylase-Mangel verursacht, der zu einer Anreicherung von Propionsäure führt. Dies kann zu schweren Stoffwechselentgleisungen führen, die unbehandelt zu irreversiblen Gehirnschäden bis hin zum Tod führen (metabolischer Schlaganfall). Die Diagnose basiert auf dem Nachweis erhöhter organischer Säuren im Urin, erhöhtem Propionylcarnitin im Blut und einer genetischen Analyse. Die Behandlung beinhaltet Akuttherapie bei Stoffwechselentgleisungen, eine proteinbewusste Diät, die Gabe von Carnitin, Maßnahmen zum Darmflora-Management und möglicherweise eine Lebertransplantation im Kleinkindalter.

Methylmalonazidurie (MMA): Die Prävalenz beträgt 1:250.000. Bei der MMA handelt es sich um eine Sammelbezeichnung für mehrere seltene angeborene (autosomal-rezessiv vererbte) Stoffwechselstörungen, die wie die PA zur Gruppe der Organoazidopathien gehören. Zu unterscheiden ist die MMA ohne HU von einer MMA mit HU. Dabei ist die MMA ohne HU nochmals nach Vitamin-B12-responsiv (cblA, cblB, cblD2) bzw. Vitamin-B12-resistent Typ mut⁰ und partiell Vitamin-B12-resistent Typ mut⁻ zu unterscheiden. Die Symptome umfassen Stoffwechselentgleisungen sowie Organ- und Gehirnschäden. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis organischer Säuren im Urin, erhöhtem Propionylcarnitin im Blut und eine genetische Analyse. Die Behandlung ähnelt der von PA, wobei bei responsiven Typen zusätzlich Vitamin-B12 gegeben wird. In einigen Fällen kann auch eine Lebertransplantation erwogen werden.

Das Ziel eines Neugeborenen-Screenings ist die frühe Erkennung und Behandlung zur Vermeidung irreversibler neurologischer Schäden im Sinne eines Residualsyndroms (siehe S. 1 – 4 Hintergrund; Abschlussberichts S22-02 IQWiG).

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1 Gegenstand der Nutzenbewertung

Das Ziel der Nutzenbewertung ist eine Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (HU, PA und MMA) im ENS im Vergleich zu keinem Screening auf die vier Zielerkrankungen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu bewerten.

2.2.2 Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts

2.2.2.1 Spezifische Aspekte zu den genetisch bedingten Zielerkrankungen (HU, PA, MMA, genetisch-bedingter Vitamin-B12-Mangel)

Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass der Nutzen der Früherkennung einer HU, MMA und PA angesichts fehlender auswertbarer Daten unklar ist. Angesichts der schwachen Genotyp-Phänotyp-Korrelation und der bisher verfügbaren lediglich krankheitsmodulierenden Therapie für die Behandlung der hier betrachteten genetisch bedingten Zielerkrankungen gibt es auch keine Basis, auf der Annahmen für einen patientenrelevanten Vorteil für die Betroffenen getroffen werden könnten: Die chronische Toxizität der nach wie vor anfallenden toxischen Metabolite wird in Summe zu mehr oder weniger, früher oder später kumulierender Morbidität führen, deren Ausmaß jedoch schwer vorhersehbar ist. Losgelöst davon wäre zu beachten, dass sich insbesondere bei von PA und MMA Betroffenen bereits vor Durchführung des Screeningtests oder während dessen Auswertung schwerwiegende Symptome bis hin zum Tod entwickeln können. Die Häufigkeit des Auftretens und dementsprechend die Auswirkungen auf die Bewertung eines möglichen Nutzens eines Screenings sind unklar.

Dem unklaren Nutzen stehen auf der Schadenseite gegenüber: eine mögliche Übertherapie, eine mögliche verspätete Diagnose und Therapieverzögerung (durch falsch-negative Screeningbefunde) sowie eine psychische Belastung der Eltern (durch falsch-positive Screeningbefunde).

In Bezug auf den genetisch-bedingten Vitamin-B12-Mangel führt das IQWiG aus, dass der Verdacht darauf durch den Nachweis erhöhter Methylmalonsäure im Urin und einen erhöhten Homocysteinwert im Plasma sowie eine sich anschließende genetische Analyse bestätigt werden kann. Die Behandlung besteht aus lebenslanger parenteraler Vitamin-B12-Gabe. Eine Diagnose und ein Therapiebeginn im symptomfreien Frühstadium können die irreversiblen Schäden verhindern. Eine Bewertung des genetisch-bedingten Vitamin-B12-Mangels erfolgte mangels Daten durch das IQWiG nicht. Das IQWiG weist im Medizinischen Hintergrund auch darauf hin, dass der genetische-bedingte Vitamin-B12-Mangel (Transcobalamin-II-Mangel) mit einer Prävalenz von weniger als 1:1 000 000 sehr selten ist.

In der Gesamtschau bleibt der Nutzen oder Schaden der Früherkennung einer HU, PA und MMA im Rahmen des ENS unklar (siehe S. 23 – 24 Abschlussberichts S22-02 IQWiG).

2.2.2.2 Spezifische Aspekte zum erworbenen Vitamin-B12-Mangel

Für den erworbenen Vitamin-B12-Mangel liegen keine vergleichenden Interventionsstudien vor, weder zur Screeningkette noch zum Therapiebeginn.

Dennoch leitet das IQWiG folgende Nutzensaussage wie folgt her:

Laut IQWiG-Bericht besteht unter Fachleuten Konsens, dass eine früh- und rechtzeitige Gabe von Vitamin B12 (Beginn in der Neugeborenenperiode) mögliche irreversible Schäden eines erworbenen Vitamin-B12-Mangels bei Neugeborenen verhindert. Diese Behandlung ist

ursächlich, kurzzeitig und mit einem sehr geringen Schadensrisiko für das Neugeborene verbunden. Vitamin B12 ist Cofaktor für viele Stoffwechselwege, ein Mangel führt zur Akkumulation neurotoxischer Metabolite (z. B. Methylmalonsäure, Homocystein). Bei Neugeborenen mit Vitamin-B12-Mangel bei Geburt ist ohne jegliche Zufuhr von Vitamin B12 mittelfristig eine schwere Morbidität und auch Mortalität unvermeidbar. Neugeborene, die frühzeitig teilstillt werden und Säuglingsanfangsnahrung [*enthält Vitamin B12*] erhalten, sind weniger gefährdet. Daher ist ein Screening im Hinblick auf einen früh- und rechtzeitigen Therapiebeginn vorteilhaft, zumal zum Zeitpunkt eines auffälligen Screeningbefundes die Neugeborenen in aller Regel noch symptomfrei sind (Latenzphase).

Dies wird durch Daten aus der Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) trotz der sehr großen Unsicherheit, mit der sie verbunden sind, unterstützt: In der Gruppe der Gescreenten wurden weniger symptomatisch erkrankte Kinder gemeldet als in der Gruppe ohne Screening.

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass es derzeit keine eindeutige konsentrierte Falldefinition eines erworbenen Vitamin-B12-Mangels gibt, die eine Identifizierung derjenigen Neugeborenen ermöglicht, die tatsächlich von einer Behandlung profitieren¹. Es ist daher unschädlich, dass im Rahmen des vorliegenden Berichts die Testgenauigkeit einer Screeningstrategie zum Finden eines Vitamin-B12-Mangels nicht näher untersucht wurde. Denn nur bei einer hinreichend klaren Falldefinition könnte man Studiendaten zur Testgüte überhaupt bewerten. Andererseits ist unzweifelhaft, dass die Sensitivität einer Screening-Strategie (vermutlich deutlich) höher als 0 % liegt, sodass in jedem Fall mehr Betroffene zu einem frühen, möglichst asymptomatischen Zeitpunkt diagnostiziert werden könnten als bislang. Für die praktische Umsetzung einer Screening-Strategie bedeutet die fragliche Falldefinition jedoch, dass ein dezidierter Screening-/Behandlungsalgorithmus derzeit nicht sicher vorgegeben ist.

Auf der Schadenseite sind folgende Aspekte von Bedeutung: die Belastung durch die Wartezeit ab dem auffälligen Befund eines Screeningtests bis zur finalen Diagnose sowie eine mögliche kurzzeitige Übertherapie durch die Supplementation mit Vitamin B12.

Eine psychische Belastung der Eltern wird u. a. auch von der Wartezeit bis zur finalen Diagnose abhängen. Insbesondere aber die in vielen Fällen erfolgende stationäre (Wieder-)Aufnahme des Neugeborenen kann viele Eltern sehr verunsichern. Beinhaltet der Screeningalgorithmus keine spezifische Zuordnung zu erworbenem Vitamin-B12-Mangel, käme dies als psychische Belastung hinzu. Im Falle eines auffälligen Screeningbefundes sollten ein ausführliches empathisches ärztliches Gespräch und eine gezielte und rasche Abklärung sowie Behandlung erfolgen, um so die Belastung der Eltern zu minimieren.

Die Dauer einer etwaigen Übertherapie beim erworbenen Vitamin-B12-Mangel ist zeitlich begrenzt, da dieser nur kurzzeitig behandelt wird. Wie von den Stellungnehmenden zum IQWiG-Vorbericht vorgetragen, sei die Behandlung aufgrund der möglichen oralen Applikation wenig belastend für das betroffene Neugeborene und seine Angehörigen. Hinsichtlich dieser neuen Therapieempfehlung wurde jedoch noch keine Einigkeit über Dosierung und Dauer herbeigeführt. Für die Dauer der Abklärungsdiagnostik kommt gemäß Expertenaussage eine nicht-invasive orale Therapie jedoch nicht zum Einsatz. Während dieser wird den Neugeborenen parenteral (sofern möglich intravenös, andernfalls intramuskulär) wenigstens an drei aufeinanderfolgenden Tagen hochdosiertes Vitamin B12 verabreicht. Diese Gabe erfolgt vorsorglich, um bis zum Vorliegen der Ergebnisse der Abklärungsdiagnostik die gemäß Screeningbefund in Frage kommenden Erkrankungen (genetische Erkrankungen

¹ Mütze U, Gleich F, Haas D, Urschitz MS, Röschinger W, Janzen N, et al. Vitamin B12 Deficiency Newborn Screening. *Pediatrics* 2024;154(2):e2023064809.

der Vitamin-B12-responsiven Unterformen der MMA und enteraler Resorptionsstörungen) vom frühesten möglichen Zeitpunkt an zu therapieren und somit das Risiko zum Auftreten von ggf. irreversiblen Folgeschäden zu minimieren. Verfügbare Fachinformationen für verwendete Präparate weisen dabei eine Häufigkeit von Nebenwirkungen sehr selten aus ($<1/10.000$; „anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen“ sowie „Akne, ekzematöse und urtikarielle Arzneimittelreaktionen“) (siehe S. 24 – 25 Abschlussberichts S22-02 IQWiG).

2.2.2.3 Zusammenfassende Bewertung zum erworbenen Vitamin-B12-Mangel

Daher wird in der Gesamtschau basierend auf den vorgenannten Überlegungen ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Früherkennung eines erworbenen Vitamin-B12-Mangels abgeleitet. Denn letztlich stehen sich hier im Wesentlichen ein im Einzelfall erheblicher Nutzen (Vermeidung der irreversiblen Schäden eines erworbenen Vitamin-B12-Mangels) und ein sehr geringer Schaden (psychische Belastung und Vitamin-B12-Gabe bei falsch-positivem Befund) gegenüber (siehe S. 26 Abschlussberichts S22-02 IQWiG).

2.2.2.4 Fazit der Nutzenbewertung

In der Abwägung von möglichem Nutzen und Schaden ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Früherkennung eines erworbenen Vitamin-B12-Mangels im Rahmen des ENS. Mangels aussagekräftiger Evidenz aus Interventionsstudien zur Screeningkette sowie vergleichender Interventionsstudien zum Therapiebeginn sind Nutzen oder Schaden der Früherkennung einer HU, PA und MMA im Rahmen des ENS hingegen unklar. Eine Bewertung des genetisch-bedingten Vitamin-B12-Mangels erfolgte mangels Daten durch das IQWiG nicht. Da jedoch ein alleiniges Vitamin-B12-Mangel-Screening technisch kaum durchführbar erscheint, sollte eine gemeinsame Früherkennung aller vier hier relevanten Zielerkrankungen erwogen werden.

2.2.3 Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG-Abschlussberichts durch den G-BA

Der G-BA schließt sich dem Fazit des IQWiG zur Nutzenbewertung an und stellt für die Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels, einer HU, einer PA und einer MMA als Zielerkrankung im Rahmen des ENS einen Nutzen fest.

Aufgrund der vorliegenden ESPED-Daten ist ein Nutzen einer Früherkennung eines erworbenen Vitamin-B12-Mangels im Rahmen des ENS gegeben. Bei der Bewertung des Screenings auf die vier Zielerkrankungen ist zu beachten, dass der erworbene Vitamin-B12-Mangel häufiger auftritt als MMA, PA und HU. Außerdem ist ein alleiniges Vitamin-B12-Mangel-Screening im Rahmen des ENS technisch nicht durchführbar, da hierfür weitgehend die gleichen Parameter verwendet werden wie für ein Screening auf MMA, PA und HU. Laut Expertenauskunft ist eine direkte Bestimmung von Holotranscobalamin zum Nachweis eines Vitamin-B12-Mangels unter Verwendung von Trockenblut auf Filterpapierkarten technisch derzeit nicht umsetzbar. Insbesondere in den Fällen, in denen Neugeborene kurz nach Geburt symptomatisch sind oder werden, wäre es schwerlich zu rechtfertigen, den diagnostischen Hinweis oder Nachweis einer Vitamin-B12-assoziierten Stoffwechselstörung ignoriert oder vernichtet zu haben. Da als unvermeidbarer Nebenbefund der Bestimmung des Vitamin-B12-Mangels auch die Ergebnisse der übrigen drei Zielerkrankungen (HU, PA, MMA) vorliegen, ist die Nutzung dieser zum Wohle betroffener Kinder ethisch geboten, das Ignorieren dieser wäre gar als fahrlässig zu werten. Es ist keine negative Nutzen-Schaden-Bilanz eines Screenings auf Vitamin-B12-assoziierte Stoffwechselstörungen erkennbar, so dass ein Screening auf alle vier

Zielerkrankungen in ihrer Kombination als medizinisch sinnvoll bewertet und der Nutzen anerkannt wird.

2.3 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines Screenings auf Vitamin-B12- Mangel, MMA, PA und HU

Die Prävalenz des ernährungsbedingten Vitamin-B12-Mangels beträgt ca. 1:5.300 bis zu weniger als 1:100.000. Die Studie Mütze 2024 hat gezeigt, dass Neugeborene, die auf einen ernährungsbedingten Vitamin-B12-Mangel nicht gescreent werden, ein vierfach höheres Risiko haben symptomatisch zu werden. Trotz der vielen Einschränkungen dieser auf ESPED-Daten basierten Studie gibt sie einen Hinweis darauf, dass bei Kindern, die durch ein Screening frühzeitig identifiziert wurden und eine frühe Behandlung erhalten haben, der symptomatische Verlauf verhindert werden kann.

Bei dem ernährungsbedingten Vitamin-B12-Mangel und einigen Formen der HU können durch eine verspätete Diagnose bis zu fünf Jahren² aufgrund der unspezifischen Symptomatik irreversible Schäden auftreten.

Im Heidelberger Pilot-Projekt sind einige Kinder mit MMA und PA vor der Übermittlung des Screeningbefundes symptomatisch geworden oder sogar verstorben. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik bei MMA und PA kann die verzögerte Diagnosestellung zu irreversiblen Schäden oder zum Tode führen. Daher ist der diagnostische Hinweis aus der Früherkennung für die frühe Therapie essenziell. Dadurch kann ein besserer Krankheitsverlauf erreicht werden. Mit der Früherkennung können Kinder z.B. zeitnah auf eine Lebertransplantation vorbereitet werden. Studien zeigen, dass die Mortalitätsrate bei diesen Kindern nach einer Lebertransplantation auf 14% bei PA und 11% bei MMA gesenkt werden konnte.³

Kinder mit klassischer HU (CBS) und MTHFR (HU-Subtyp) konnten im Heidelberger Projekt präsymptomatisch diagnostiziert und entsprechend zeitnah therapiert werden, sodass sie asymptomatisch geblieben sind.⁴

Laut der Studie Loeber 2021⁵ führen 17 Länder ein Screening auf MMA, 18 auf PA, 16 auf HU durch. Aufgrund der identischen Untersuchungsparameter wird Vitamin-B12-Mangel in diesen Ländern unter dem Screening auf MMA subsummiert. Außerdem zeigen die Stellungnahmen der Abt. FBMed vom 31.05.2021⁶ sowie vom 03.09.2024⁷, dass viele Länder auf mindestens eine dieser Zielerkrankungen z.T. seit längerem im Rahmen des Neugeborenen-Screenings screenen.

Insgesamt wird aufgrund der Vorteile beim Screening auf Vitamin-B12-Mangel und die weiteren Zielerkrankungen und der Möglichkeit, durch Screening Kinder früher zu erkennen

2 Mütze U, Gleich F, Garbade SF, Plisson C, Aldámiz-Echevarría L, Arrieta F, et al. Postauthorization safety study of betaine anhydrous. *J Inher Metab Dis* 2022;45(4):719-733.

3 Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation Outcomes in Patients with PA or MMA: A Review of the Literature. *Adv Ther* 2020;37(5):1866-1896.

4 Reischl-Hajjabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, et al. Clinical outcomes and survival of individuals with methylmalonic acidemia, propionic acidemia, classic homocystinuria, and remethylation disorders identified through newborn screening. *medRxiv* 2023:2023.2009.2015.23295546.

5 Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *International Journal of Neonatal Screening* 2021;7(1):15.

6 Anlage 7.4

7 Anlage 7.3

und damit irreversible Schäden und Todesfälle zu vermeiden, eine Einführung des Screenings als medizinisch notwendig erachtet.

2.4 Machbarkeit und Ausgestaltung eines Screenings auf Vitamin-B12-Mangel, MMA, PA und HU

Für die Bewertung der Voraussetzungen nach § 25 Absatz 3 SGB V beim gegenständlichen Screeningverfahren wurden eine Expertenanhörung und weitere Recherchen durch die Abt. FBMed durchgeführt.

2.4.1 Durchführung einer Sachverständigenanhörung

Die Anhörung fand mit sechs Sachverständigen statt, die die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselerkrankungen und die Screeninglabore Heidelberg, München, Hannover und Berlin vertraten. In Vorbereitung auf die Anhörung wurden den Sachverständigen Fragen zur Machbarkeit und möglichen Ausgestaltung eines Screenings, insbesondere zum geeigneten Laborverfahren und Screeningalgorithmus, und zum Umgang mit einem falsch-positiven und falsch-negativen Screeningbefund sowie zu möglichen Therapieoptionen übersandt.

Die Sachverständigen erklärten, dass zwar nicht alle Kinder mit den Zielerkrankungen von einer Früherkennung profitieren können, etwa Kinder mit schweren Formen von MMA und PA. Es wurde auf eine Studie von Heringer 2016 hingewiesen, die die Latenz bis zum Auftreten von Symptomen auch hinsichtlich des möglichen Nutzens eines NGS (Befund bis Tag 8) evaluierte hat. Diese Studie konnte zeigen, dass am 8. Lebenstag je nach Ausprägungen der MMA und PA noch 59 % bis 72 % der Kinder asymptomatisch sind und präsymptomatisch behandelt werden könnten.⁸

Den ESPED-Daten konnte entnommen werden, dass ungescreente Kinder auf Vitamin-B12-Mangel im Vergleich zu gescreenten Kindern ein viermal höheres Risiko haben, symptomatisch zu werden. Den Kindern, die von der Früherkennung nicht profitieren, wird außerdem kein Schaden zugefügt. In diesen Fällen profitieren die Eltern von einer frühen Diagnostik und ggf. Therapieeinleitung, um so den Zeitraum der Verunsicherung zu verkürzen und ggf. möglichen Schäden des Kindes entgegenzuwirken.

Das Screeningverfahren sollte als zweistufiges Verfahren (Second-tier-Verfahren) gestaltet werden. Als Primärparameter (First-tier) werden Parameter aus der Tandemmassenspektrometrie verwendet, die im Rahmen des Regelscreenings bereits durchgeführt wird. Bei auffälligen Werten von Propionylcarnitin oder Methionin sollen anschließend aus der gleichen Trockenblutkarte mittels Flüssigkeitschromatographie und Tandemmassenspektromie (LC-MS/MS) weitere Parameter (Methylmalonsäure, Methylcitrat, 3-OH-Propionsäure, Homocystein) im Second-Tier bestimmt werden. Der Aufwand, der durch das Second-Tier-Verfahren entsteht, welches noch nicht in allen Laboren etabliert ist, wurde von einigen Sachverständigen als realistisch eingeschätzt. Andere Sachverständige schätzten diesen als relativ hoch und nur mit zusätzlichen Ressourcen umsetzbar ein.

Die Sachverständigen haben überdies angemerkt, dass für die Etablierung des Second-Tier-Verfahrens in den Laboren eine Übergangszeit von sechs bis zwölf Wochen notwendig ist.

⁸ Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Barić I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. J Inher Metab Dis 2016;39(3):341-353.

Der Aufwand für die Stoffwechselambulanzen wurde als vertretbar eingeschätzt. Es wurde zudem argumentiert, dass die Kinder, die eine der Zielerkrankungen haben, die Kapazitäten der Stoffwechselambulanzen egal ob mit oder ohne Screening in Anspruch nehmen werden. Der Vorteil des Screenings besteht in diesem Fall jedoch darin, dass diese Kinder mit einer Verdachtsdiagnose in die Stoffwechselambulanz gehen anstatt mit unspezifischer Symptomatik, was die Einleitung der Therapie beschleunigt und die Wahrscheinlichkeit der Entstehung irreversibler Schäden verringert.

Ferner bestätigten Sachverständige, dass keine Langzeitdaten der Therapie-Outcomes vorhanden sind.

2.4.2 Recherche der Abteilung Fachberatung Medizin zum Neugeborenen-Screening auf Vitamin-B12-Mangel, MMA, PA und HU im internationalen Vergleich.

Die Abteilung FBMed wurde mit einer Recherche über ein Neugeborenen-Screening auf Vitamin-B12-Mangel, MMA, PA und HU im internationalen Vergleich beauftragt.

Die Ergebnisse der Befragung wurden wie folgt zusammengefasst:

In einigen Ländern werden Neugeborene bereits seit längerem auf die HU, PA, MMA gescreent. In Estland und Österreich wird zudem auf Vitamin-B12-Mangel gescreent.

- HU: Irland (seit 1971), Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich
- MMA und PA: Belgien (flämisch), Kanada (Maritime Program), Niederlande
- HU, MMA und PA: Belgien (französisch), Dänemark, Estland, Finnland, Island, Israel, Neuseeland, Norwegen, Österreich, Taiwan

Zusätzlich erfolgt in der Tschechischen Republik und Österreich ein Screening auf Remethylierungsstörungen (RMD). Norwegen plant ab Herbst 2024 ein RMD-Screening.

Als Untersuchungsmaterial werden Trockenblutkarten verwendet, die Analyse erfolgt mittels Tandemmassenspektrometrie. Je nach Zielerkrankung werden verschiedene Markermetabolite bestimmt.

Folgende Markermetabolite werden bestimmt:

- HCY (CBS): Met, Met/Phe, THcy
- MMA und PA: C3, C3/C2, C3/C0, C3/C16, Methylmalonsäure und für PA zusätzlich in den Niederlanden und Israel Methylzitat
- RMD (MTHFR) Met, Met/Phe, THcy, Methylmalonsäure
- Vitamin-B12-Mangel: C3, C3/C2, Met, C3/Met, Methylmalonsäure, Met/Phe

In Norwegen wird als Third-Tier eine DNA-Sequenzierung durchgeführt.

Für die Abklärungsdiagnostik wird frisches Blut und Urin verwendet.

Das Vorgehen bei der Einführung neuer Screenings wurde für einige Länder detailliert beschrieben, zum Teil nach Durchführung von Pilotstudien. In den Niederlanden wird aktuell die Erweiterung des Screeningprogramms evaluiert.

In Österreich erfolgt seit 2017 ein Second-Tier-Screening auf Vitamin-B12-Mangel. Auch über das Screening auf RMD oder MMA können Neugeborene mit Vitamin-B12-Mangel entdeckt werden. Die Einführung eines gezielten Vitamin-B12-Screenings ist in Belgien (flämisch) in Planung.

Neugeborene mit Vitamin-B12-Mangel wurden beim Screening auf MMA /PA oder RMD über die Differentialdiagnostik entdeckt, so dass der Vitamin B12-Mangel als sekundäres Target fungierte.

Ein alleiniges Screening auf Vitamin-B12-Mangel – ohne Screening auf die anderen Organoazidopathien – wird in den aufgeführten Ländern nicht umgesetzt und scheint angesichts gleicher Markermetabolite nicht sinnvoll.

2.4.3 Heidelberger Pilotprojekt

Das Screening auf u. a. Vitamin-B12-Mangel, HU, MMA, PA wurde im Rahmen der Studie NGS 2020 /NGS 2025⁹ des Dietmar-Hopp-Stoffwechselzentrums in drei Laboren (Heidelberg, Hannover und München) als Pilotprojekt eingeführt. Der Screeningalgorithmus ist in der Publikation Gramer, 2020¹⁰ beschrieben (siehe Abbildung).

9 Deutsches Register Klinischer Studien. Langzeit-Entwicklung von Patienten mit angeborenen Störungen des Intermediärstoffwechsels nach Diagnosestellung im erweiterten Neugeborenen Screening; NGS2020/ NGS2025 [online]. 2022 [Zugriff: 03.11.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00013329>.

10 Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mütze U, et al. Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications. J Pediatr 2020;216:165-172.e164.

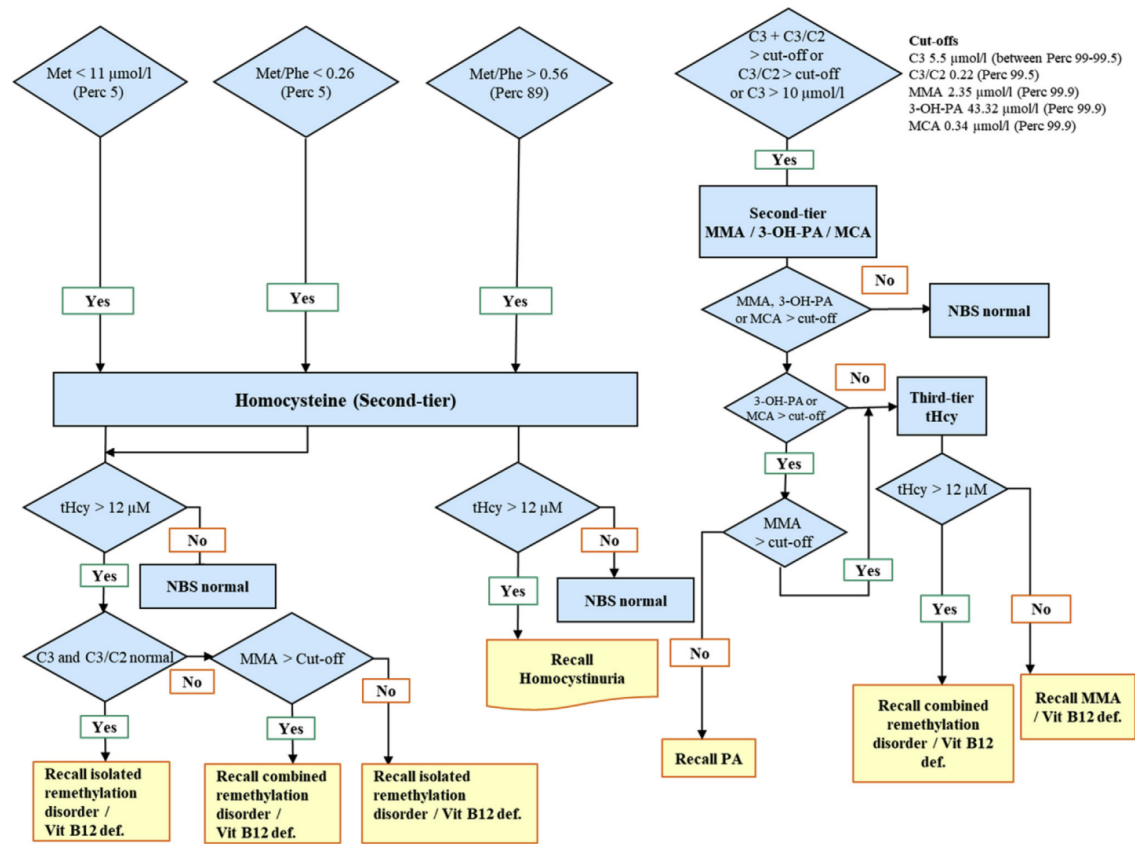


Figure 1. Second-tier algorithms used in the study Newborn screening 2020. Recall for vitamin B₁₂ deficiency if tHcy <50 µmol/L; recall for isolated or combined remethylation disorder if tHcy ≥50 µmol/L. *def.*, deficiency; *Recall MMA*, recall for methylmalonic aciduria; *Recall PA*, recall for propionic aciduria; *Vit*, vitamin; *Perc*, percentile.

Abbildung 1. Darstellung des in der Studie verwendeten Algorithmus.

Die First-Tier-Parameter sind bereits im aktuellen Screeningalgorithmus für die im Neugeborenen-Screening bestehenden Erkrankungen etabliert. Der Aufwand für die Implementierung eines Second-Tier-Verfahrens wie im Pilotprojekt wurde von einigen Sachverständigen als gering eingeschätzt, da nur für ca. 8 % der Proben ein Second-Tier durchgeführt werden muss.

Die Daten, die im Rahmen des Pilotprojektes in Deutschland erhoben wurden, zeigen, dass die Gütekriterien des gewählten Screeningalgorithmus mit den Gütekriterien des Screenings auf die existierenden Erkrankungen im ENS vergleichbar sind. Der Positive Vorhersagewert dieses kombinierten Screeningalgorithmus für hierdurch erfassbare Zielkrankheiten lag in der Heidelberger Pilotstudie bei 0,45 bzw. 0,55, wenn nur die Reifgeborenen in die Berechnung einbezogen werden.¹¹

Entsprechend kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Durchführung eines Screenings auf Vitamin-B12-Mangel, MMA, PA und HU machbar ist.

11 Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klink G, Monostori P, Mütze U, et al. Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications. J Pediatr 2020;216:165-172.e164.

2.5 Notwendigkeit für die Aufnahme von Vitamin-B12-Mangel, MMA, PA und HU in das Erweiterte Neugeborenen-Screening

Die gegenständlichen Zielerkrankungen sind untrennbar in einem Screening durchzuführen. Ein separates Screening auf Vitamin-B12-Mangel ist technisch nicht umsetzbar. Die erforderlichen Parameter sind Propionylcarnitin und Methionin. Beide sind erforderlich, da ein Vitamin-B12-Mangel an unterschiedlichen Stellen im Stoffwechsel Dysregulationen auslösen kann. Sind diese auffällig– nach laborinternen Standards - kann man anhand dessen noch nicht auf einen isolierten Vitamin-B12-Mangel schließen. Erst durch den Einsatz der weiteren Parameter (Methylmalonsäure, Methylcitrat, 3-OH-Propionsäure, Homocystein) im 2nd-tier-Verfahren kann der Screeningbefund als auffällig oder unauffällig bewertet werden (siehe Abbildung 2). Bei auffälligem Screeningbefund ist die nachfolgende Diagnose aller Zielerkrankungen möglich. Dieses Wissen zurückzuhalten, insbesondere in den Fällen, in denen Neugeborene kurz nach Geburt symptomatisch sind oder werden, erscheint dem G-BA ethisch nicht vertretbar. Insbesondere ist die HU so therapierbar, dass die Kinder weitestgehend ohne Beeinträchtigungen leben können. Wird PA oder MMA diagnostiziert, so endet bereits zu diesem Zeitpunkt die Diagnostik und die genetische Abklärung wird durchgeführt. Mit der Klarheit zum Krankheitsbild kann unmittelbar mit der Therapie begonnen werden: In Abhängigkeit von der Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung können dadurch nicht nur frühzeitige Organschädigungen vermindert, sondern auch der Tod eines Neugeborenen vermieden werden.

Die Zielerkrankungen Vitamin-B12-Mangel, MMA, PA und HU werden nach einem auffälligen Screeningbefund in einer spezialisierten Einrichtung abgeklärt. In der Regel werden für MMA und PA der Urin auf erhöhte Werte organischer Säuren geprüft und für HU auf erhöhte Aminosäuren. Eine genetische Analyse wird dem angeschlossen.

Ein Vitamin-B12-Mangel wird mittels genetischer Analyse unterschieden in den ernährungsbedingten Vitamin-B12-Mangel und den genetisch-bedingten Vitamin-B12-Mangel des Kindes.

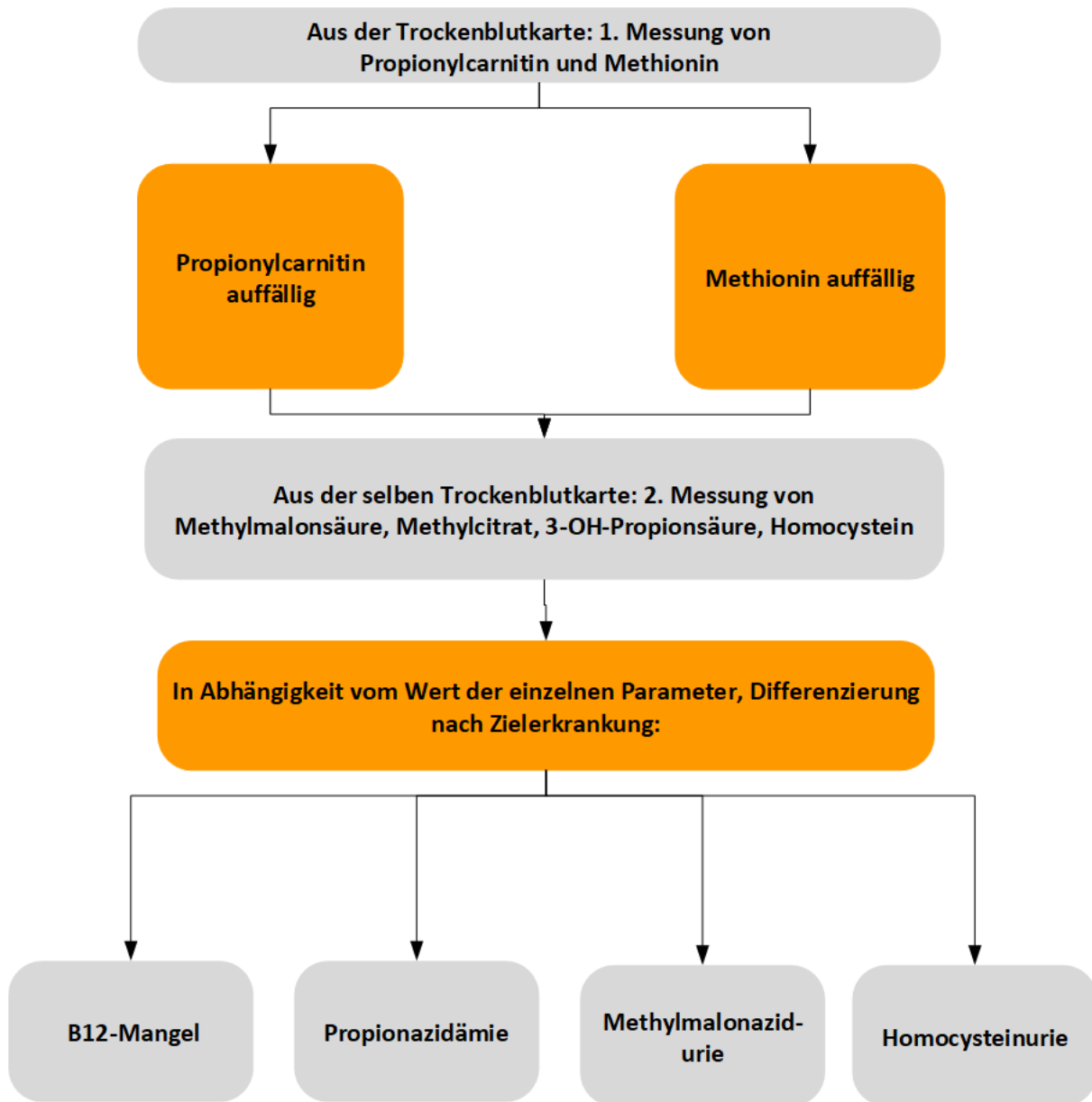


Abbildung 2. Darstellung der Laborparameter für die Diagnostik der Zielerkrankungen

Vitamin-B12-Mangel:

Der ernährungsbedingte Vitamin-B12-Mangel wird meist jenseits des 5.-6. Lebensmonats bei bereits bestehenden Symptomen diagnostiziert^{12,13}. Eine frühere Diagnose wird durch die unspezifische Symptomatik verschleiert. Initial besteht häufig zunächst eine Entwicklungsverzögerung und Gedeihstörung. Im Verlauf können hämatologische Symptome (Anämie) hinzukommen.

12 Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. J Pediatr 1992;121(5 Pt 1):710-714.

13 Mütze U, Gleich F, Haas D, Urschitz MS, Röschinger W, Janzen N, et al. Vitamin B12 Deficiency Newborn Screening. Pediatrics 2024;154(2):e2023064809.

Bei schwerem Vitamin-B12-Mangel kommt es im Verlauf zum Verlust erworbener Fähigkeiten, Krampfanfällen und schwerer Hirnschädigung (z. B. Hirnatrophie, bleibende Entwicklungsstörung und Intelligenzminderung). Erfolgt eine Behandlung erst nach Manifestation der Symptome, sind diese in der Regel nicht mehr vollständig reversibel¹⁴. Es besteht ein hohes Risiko für eine bleibende Entwicklungsstörung. Daher sollte nach Diagnosestellung bzw. bestätigter Verdachtsdiagnose aus dem Neugeborenen-Screening eine kurative Behandlung mit Vitamin B12 schnellstmöglich erfolgen. Eine Falldefinition, also welche Neugeborene mit Vitamin B12 behandelt werden und welche nicht, ist anhand der Ergebnisse aus dem verwendeten Screeningalgorithmus und der ggf. nachfolgenden Diagnostik möglich.

Homocystinurie:

Die HU sind seltene Erkrankungen. Trotzdem haben sie eine hohe medizinische Relevanz und sind gut spezifisch behandelbar. Sie gehen mit gravierenden Entwicklungsstörungen, ophthalmologischen Erkrankungen und vaskulären Ereignissen einher, die durch eine frühe Therapie deutlich abgemindert bzw. vermieden werden können. Insbesondere profitieren Patienten mit mildereren Verlaufsformen, die erst mit steigendem Alter vaskuläre Symptome (z. B. Schlaganfälle) entwickeln und auf eine Vitamintherapie ansprechen. Ergebnisse des Heidelberger Pilotprojekts zeigen, dass auch attenuierte Formen, die besonders gut auf eine Vitamintherapie ansprechen, durch den vorgeschlagenen Screeningalgorithmus detektiert werden¹⁵. Oft heilen die Krankheitsmanifestationen nicht vollständig aus und haben bleibende Schäden zur Folge. Diese könnten durch die frühe Diagnose und Therapie vermieden werden. Bei allen HU besteht durch das NGS die Möglichkeit einer frühen Diagnose bereits in einer asymptomatischen oder frühsymptomatischen Phase. Für alle HU-Formen sind bei frühzeitiger Therapie deutlich bessere Langzeitentwicklungen – oft altersentsprechende Entwicklungen – im Vergleich zum natürlichen Verlauf beschrieben.^{16,17,18,19}

Nach Detektion über das NGS sollte die spezifische Therapie daher schnellstmöglich beginnen. Bei hochauffälligen Befunden (z. B. Hcy > 50 µmol/l) wäre eine umgehende stationäre Aufnahme in eine spezialisierte Einrichtung sinnvoll, bei mildereren Auffälligkeiten eine ambulante Vorstellung nach spätestens eins bis drei Werktagen.

14 Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr* 1992;121(5 Pt 1):710-714

15 Schnabel E, Kölker S, Gleich F, Feyh P, Hörster F, Haas D, et al. Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria. *Nutrients* [online]. 2023;15(15).

16 Huemer M, Baumgartner MR. The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(4):686-705.

17 Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):49-74.

18 Yverneau M, Leroux S, Imbard A, Gleich F, Arion A, Moreau C, et al. Influence of early identification and therapy on long-term outcomes in early-onset MTHFR deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2022;45(4):848-861.

19 Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1007-1019.

Für die Homocystinurien liegen internationale Leitlinien zur Diagnostik und Therapie vor^{22,20}. Folgende symptomatisch-therapeutische Maßnahmen sind empfohlen und stehen für die Behandlung zur Verfügung:

CBS-Mangel: Bei Vitamin-B6-Responsivität Vitamin B6 p.o. (per os: oral) und Folsäure p.o.; bei Nichtansprechen oder Vitamin-B6-Teilresponsivität zusätzlich Methionin-restriktive Diät, Betain p.o. und ggf. Vitamin-B12-Supplementation²².

MTHFR-Mangel: Hydroxycobalamin (OH-Vitamin B12) parenteral i.m. (intramuskulär) und Betain p.o. Bislang ohne bewiesene Evidenz zu erwägen: Folsäure- oder 5-Methylfolat-Gabe p.o., L-Carnitin-Supplementation p.o. und, bei fortbestehendem Mangel, eine Supplementation von Methionin²⁵.

CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt (Subtypen der HU): OH-Vitamin B12 parenteral (i.m.), Betain p.o. und Folsäure p.o.²⁵.

Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse (Immobilität oder mögliche Dehydratation, z. B. bei Fieber) gelten.

Propionazidämie:

Die ersten Symptome bei PA treten je nach Schweregrad der Erkrankung innerhalb der Neugeborenenphase (early onset; Median zwei bis vier Tage) oder danach (late onset; Median fünf bis sechs Monate) auf²¹.

Eine Studie, die die Latenz bis zum Auftreten von Symptomen auch hinsichtlich des möglichen Nutzens eines NGS evaluierte, konnte zeigen, dass bis zum achten Lebenstag noch 63% der Patientinnen und Patienten mit PA asymptomatisch waren und präsymptomatisch behandelt werden konnten²².

Eine Studie mit Daten von 58 PA-Patienten aus dem US-amerikanischen IBEM-IS (Inborn Errors of Metabolism Information System) zeigt, dass Patienten im NGS im Vergleich zu den erst nach Auftreten von klinischen Symptomen untersuchten Patienten früher diagnostiziert ($P=0,004$) und behandelt wurden ($P=0,011$). Die Hälfte der Patienten aus dem NGS (10/21) war in dieser Studie bei Diagnosestellung asymptomatisch²³.

Im Heidelberger NGS Pilotprojekt waren drei von vier Patienten mit PA asymptomatisch bei Detektion über NGS²⁴. Auch eine weitere Erhebung zeigt, dass mehr als 60 % der Patienten

20 Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. J Inherit Metab Dis 2017;40(1):21-48.

21 Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. J Inherit Metab Dis 2015;38(6):1041-1057.

22 Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Barić I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. J Inherit Metab Dis 2016;39(3):341-353.

23 McCrory NM, Edick MJ, Ahmad A, Lipinski S, Scott Schwoerer JA, Zhai S, et al. Comparison of Methods of Initial Ascertainment in 58 Cases of Propionic Acidemia Enrolled in the Inborn Errors of Metabolism Information System Reveals Significant Differences in Time to Evaluation and Symptoms at Presentation. J Pediatr 2017;180:200-205.e208.

24 Schnabel E, Kölker S, Gleich F, Feyh P, Hörster F, Haas D, et al. Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria. Nutrients [online]. 2023;15(15).

mit PA durch das NGS asymptomatisch detektiert wurden²⁵. In der gemeinsamen Evaluation der NGS Projekte aus Hannover, München und Heidelberg betrug das mediane Alter der Patienten mit PA bei Detektion über NGS sieben Tage. Von fünf Patienten mit PA waren hier bei NGS Befund zwei symptomatisch, zwei asymptomatisch und einer ohne Angaben²⁶. Für die Propionazidämie liegt eine internationale Leitlinie zur Diagnostik und Therapie vor²⁷. Die Standardtherapie der Propionazidämie besteht aus einer speziellen Diät und Pharmakotherapie mit L-Carnitin. Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für metabolische Entgleisungen (z. B. bei Infekten, Operationen) gelten. Als weiterer Therapieansatz steht eine Lebertransplantation zur Verfügung. Eine frühzeitige Transplantation wird zunehmend nicht nur für Patienten mit instabiler Stoffwechselsituation oder bei beginnenden Langzeitkomplikationen in Erwägung gezogen, sondern auch als präemptive Maßnahme für frühdiagnostizierte Patienten^{28,29,30}.

Methylmalonazidurie:

Der Krankheitsverlauf ist durch das wiederholte Auftreten akuter, potentiell lebensbedrohlicher Stoffwechselentgleisungen gekennzeichnet, die bereits im Neugeborenenalter zu einer irreversiblen ZNS-Schädigung führen können. Betroffene entwickeln im Langzeitverlauf zudem eine chronisch progrediente Multiorgan-Beteiligung³¹. Hierbei sind besonders neurologische (Epilepsie, Entwicklungs- und Bewegungsstörungen) und renale Manifestationen (chronische Niereninsuffizienz) hervorzuheben. Seltener treten Pankreatitis, Optikusatrophie und Kardiomyopathie auf.

Die akute Stoffwechselentgleisung manifestiert sich zunächst unspezifisch mit Inappetenz, Erbrechen und einer Sepsis artigen Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung der Vigilanz bis hin zum Koma. Typische Laborauffälligkeiten sind eine metabolische Azidose und eine Hyperammonämie. Insbesondere in der Neugeborenenzeit ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zu häufigen Krankheitsbildern wie der Neugeboreneninfektion oder anderen Stoffwechselkrankheiten eine große Herausforderung³². Im Rahmen der ersten Entgleisung können bleibende Hirnschädigungen (insbesondere der Basalganglien) entstehen, die den

25 Reischl-Hajiabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, et al. Clinical outcomes and survival of individuals with methylmalonic acidemia, propionic acidemia, classic homocystinuria, and remethylation disorders identified through newborn screening. medRxiv 2023:2023.2009.2015.23295546.

26 Maier EM, Mütze U, Janzen N, Steuerwald U, Nennstiel U, Odenwald B, et al. Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples. Journal of Inherited Metabolic Disease 2023;46(6):1043-1062.

27 Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. J Inher Metab Dis 2021;44(3):566-592.

28 Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation Outcomes in Patients with PA or MMA: A Review of the Literature. Adv Ther 2020;37(5):1866-1896.

29 Molema F, Martinelli D, Hörster F, Kölker S, Tangeraas T, de Koning B, et al. Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data. J Inher Metab Dis 2021;44(3):593-605.

30 Chakrapani A, Stojanovic J, Vara R, De Nictolis F, Spada M, Dionisi-Vici C. Safety, efficacy, and timing of transplantation(s) in propionic and methylmalonic aciduria. J Inher Metab Dis 2023;46(3):466-481.

31 Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014;9(1):130.

32 Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. J Inher Metab Dis 2021;44(3):566-592.

Krankheitsverlauf von Beginn an durch extrapyramidale Bewegungs- und Entwicklungsstörungen ungünstig beeinflussen.

Studien zum Krankheitsverlauf unterscheiden zwischen einer frühen (early onset, d.h. in der Neugeborenenphase) und späten (late onset, d.h. nach der Neugeborenenphase) klinischen Manifestation der Erkrankung. Diese Unterteilung ist auch für das Neugeborenen-Screening relevant^{33,34,35}.

Die Therapie sollte frühestmöglich erfolgen. Bei hochgradigem Verdacht auf eine schwere Form der MMA sollte daher eine umgehende stationäre Aufnahme in eine spezialisierte Einrichtung erfolgen. Bei milderer Auffälligkeiten im Neugeborenen-Screening und gutem klinischen Allgemeinbefinden des Kindes kann eine kurzfristige ambulante Vorstellung ausreichend sein.

Für die Methylmalonazidurien liegt eine internationale Leitlinie zur Diagnostik und Therapie vor³⁶.

Die Standardtherapie der Methylmalonazidurie besteht aus einer speziellen Diät und Pharmakotherapie mit L-Carnitin. Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für metabolische Entgleisungen (z.B. bei Infekten, Operationen) gelten. Die Supplementation mit Hydroxycobalamin ist für B12-responsive Patienten geeignet und sollte nach einem standardisierten Protokoll überprüft werden⁴².

Als weiterer Therapieansatz steht eine Lebertransplantation bzw. die kombinierte Leber-Nieren-Transplantation zur Verfügung^{37,38,39,40,41,42}. Es konnte gezeigt werden, dass eine Transplantation eine positive Auswirkung auf den neurologischen Outcome bei Methylmalonazidurie hat⁴⁸. Eine frühzeitige Transplantation wird zunehmend nicht nur für Patienten mit instabiler Stoffwechselsituation oder bei beginnenden Langzeitkomplikationen in Erwägung gezogen, sondern auch als präemptive Maßnahme für frühdiagnostizierte Patienten^{44,45,48}.

33 Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1041-1057.

34 Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Barić I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(3):341-353.

35 Haijes HA, Molema F, Langeveld M, Janssen MC, Bosch AM, van Spronsen F, et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2020;43(3):424-437.

36 Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inherit Metab Dis* 2021;44(3):566-592.

37 Chakrapani A, Stojanovic J, Vara R, De Nictolis F, Spada M, Dionisi-Vici C. Safety, efficacy, and timing of transplantation(s) in propionic and methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 2023;46(3):466-481.

38 Molema F, Martinelli D, Hörster F, Kölker S, Tangeraas T, de Koning B, et al. Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data. *J Inherit Metab Dis* 2021;44(3):593-605.

39 Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation Outcomes in Patients with PA or MMA: A Review of the Literature. *Adv Ther* 2020;37(5):1866-1896.

40 Dello Strologo L, Spada M, Vici CD, Atti MCD, Rheault M, Bjerre AK, et al. Renal outcome and plasma methylmalonic acid levels after isolated or combined liver or kidney transplantation in patients with methylmalonic acidemia: A multicenter analysis. *Mol Genet Metab* 2022;137(3):265-272.

41 Martinelli D, Catesini G, Greco B, Guarnera A, Parrillo C, Maines E, et al. Neurologic outcome following liver transplantation for methylmalonic aciduria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2023;46(3):450-465.

42 Sen K, Burrage LC, Chapman KA, Ginevic I, Mazariegos GV, Graham BH. Solid organ transplantation in methylmalonic acidemia and propionic acidemia: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* 2023;25(2):100337.

Gesamtbewertung aller Zielerkrankungen:

Der G-BA sieht die Voraussetzungen des § 26 Absatz 2 in Verbindung mit § 25 Absatz 3, § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V im Hinblick auf die Früherkennung der gegenständlichen Zielerkrankungen im Rahmen des ENS als erfüllt an.

Bei den Zielerkrankungen des aktuell geltenden ENS handelt es sich um Stoffwechseldefekte, endokrine, immunologische und hämatologische Störungen, die bei frühzeitiger Diagnose gut behandelt werden können. Der Erfolg des Screenings ist insbesondere abhängig von der Zuverlässigkeit der Befundergebnisse und der Schnelligkeit, mit der in Verdachtsfällen die Abklärungsdiagnostik durchgeführt und die therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden.

Bei dem Screening auf Vitamin-B12-Mangel, MMA, PA und HU handelt es sich um eine genetische Reihenuntersuchung, die den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) unterfällt (vgl. § 3 Nr. 1a i. V. m. § 9 GenDG). Die Regelungen zum ENS (§§ 13 ff. Kinder-RL) weichen – aufgrund des medizinisch notwendigen frühestmöglichen Behandlungsbeginn – teilweise von den Anforderungen des GenDG ab. Die Möglichkeit der Abweichung ist nur in begründeten Einzelfällen zulässig, wenn alle zumutbaren Möglichkeiten zur Einhaltung der Vorgaben ausgeschöpft wurden. Es ist daher geboten, das Screening auf Vitamin-B12-Mangel sowie die Zielerkrankungen HU, PA, MMA aufgrund der Eilbedürftigkeit der Diagnosestellung und Therapieeinleitung möglichst im präsymptomatischen Stadium im Rahmen des ENS vorzunehmen. Durch eine frühestmögliche Diagnose der genannten Zielerkrankungen und den sich unmittelbar anschließenden vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten im Neugeborenenalter wird die Mortalität und Morbidität durch diese Zielerkrankungen im Vergleich zu einer erst später vorliegenden Diagnose entscheidend reduziert.

Daher wird vorliegend das Screening auf Vitamin-B12-Mangel und die Zielerkrankungen (HU, PA, MMA) den Zielerkrankungen im Rahmen des ENS zugeordnet mit der Folge, dass in den Ausnahmefällen einer nicht-ärztlich geleiteten Geburt eine dem GenDG unterfallende Untersuchung nach den Vorgaben der §§ 13-28 Kinder-RL durchgeführt werden kann.

Mit Integration in das bestehende ENS wird zum frühestmöglichen Zeitpunkt ein Behandlungsbeginn ermöglicht. Dabei wird auf bereits in der Versorgung existierende Strukturen, wie akkreditierte Labore für die Screening-Diagnostik sowie flächendeckend wohnortnahe Kliniken, als auch spezialisierte pädiatrische Stoffwechseleinrichtungen für die Abklärungsdiagnostik und Weiterbetreuung der Kinder und Eltern zurückgegriffen, wie im Expertengespräch überzeugend dargelegt wurde.

Die Elterninformation für das ENS wird entsprechend angepasst, so dass die Aufklärung durch die durchführenden Leistungserbringer und die Einwilligung der Eltern für das Screening auf Vitamin-B12-Mangel sowie die Zielerkrankungen HU, PA, MMA im Rahmen des ENS erfolgen kann. Screening auf Krankheiten ist immer mit Verunsicherung verbunden und führt zu Ängsten vor dem Ergebnis. Das ENS ist in der Bevölkerung akzeptiert. Das Screening wird bei fast 100 % aller Neugeborenen vorgenommen.

Daher wird mit dem gegenständlichen Beschluss das Screening auf Vitamin-B12-Mangel und die Zielerkrankungen HU, PA, MMA in das ENS im § 17 Absatz 1 Kinder-RL aufgenommen.

2.6 Evaluation

Im § 28 der Kinder-Richtlinie ist geregelt, dass das Neugeborenen-Screening jährlich anhand eines Screeningreports bewertet wird. Als Grundlage für die regelmäßige Überprüfung des

Neugeborenen-Screenings dienen die in der Kinder-RL definierten Daten für die Erhebung der Qualitätssicherung. Nach Einführung neuer Zielkrankheiten in das erweiterte Neugeborenen-Screening werden die entsprechenden Daten einheitlich erhoben, ausgewertet und im Screeningreport dargestellt. Ergeben sich aus dem Screeningreport weitere Evaluationsfragestellungen, ist zu prüfen, ob eine anlassbezogene Evaluation erfolgen soll. Im Falle der Notwendigkeit einer anlassbezogenen Evaluation beauftragt der G-BA dazu eine unabhängige wissenschaftliche Institution. Der G-BA wird in einem gesonderten Beschluss die Kriterien festlegen, nach denen die anlassbezogene Evaluation durchgeführt wird.

2.7 Wirtschaftlichkeit

Zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit gemäß 2. Kapitel § 10 der Verfo des G-BA ist es prinzipiell notwendig, die Kosten der Versorgungsstrategien mit und ohne Screening auf Vitamin-B12-Mangel, Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie mit den jeweiligen Auswirkungen zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit eines Screenings auf die genannten Zielerkrankungen keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden.

2.8 Fazit

Der G-BA hat auf der Basis aller verfügbaren Daten aus dem IQWiG-Bericht und den im Rahmen des Pilotprojektes in den Laboren Heidelberg, Hannover und München veröffentlichten Studien sowie die Erkenntnisse aus der Sachverständigenanhörung und den Recherchen der Abt. FBMed die Voraussetzungen nach § 26 Absatz 2 i.V.m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 SGB V für ein Screening auf Vitamin-B12-Mangel, MMA, PA und HU bei Neugeborenen geprüft und sieht nach umfassender Abwägung aller vorliegenden Erkenntnisse diese Voraussetzungen als erfüllt an.

Der G-BA kommt zu dem Ergebnis, das Screening auf B12-Mangel, HU, MMA und PA bei Neugeborenen als 17. bis 20. Zielerkrankungen für das ENS einzuführen.

Die Auswirkungen der Aufnahme der genannten Zielerkrankungen in das ENS werden im Rahmen der jährlichen Datenerhebung und des Screeningreports überprüft.

3. Würdigung der Stellungnahmen

[wird noch ergänzt]

4. Bürokratiekostenermittlung

[wird noch ergänzt]

5. **Verfahrensablauf**

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
22.08.2022, aktualisiert am 19.09.2022		Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening
20.10.2020	Plenum	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens auf Bewertung eines Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening
24.11.2022	UA MB	Beschluss 1. über die Bekanntmachung eines weiteren Beratungsthemas zur Überprüfung gemäß § 26 in Verbindung mit § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening sowie 2. zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller zu Beratungen des G-BA zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening – Aufforderung zur Meldung –
24.11.2022	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit der Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

12.01.2023		Bekanntmachung des Beratungsthemas und Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinprodukteherstellers im Bundesanzeiger
23.02.2023	UA MB	Anhörung zum Einschätzungsverfahren
05.02.2024		Vorlage des IQWiG-Abschlussberichts S22-02
25.04.2024	UA MB	Beauftragung AG mit Durchführung einer Sachverständigenanhörung
18.06.2024		Sachverständigenanhörung
TT. Monat 2024	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Absatz 5 sowie 92 Absatz 7d SGB V
TT. Monat JJJJ	UA MB	Mündliche Anhörung
TT. Monat JJJJ	UA MB	Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen, Abschluss der vorbereitenden Beratungen, Beschlussempfehlung
TT. Monat JJJJ	Plenum	Beschlussfassung

6. Fazit

[wird noch ergänzt]

Berlin, den T. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

7. Anlagen

7.1 Dokumentation Einschätzungsverfahren

7.2 Dokumentation Sachverständigenanhörung

7.3 Stellungnahme Abt. Fachberatung Medizin: Internationale Abfrage zum Screening auf Vitamin B12-Mangel, Homocystinurie (HCY), Methylmalonazidurie (MMA) oder Propionazidämie (PA), Stand: 03.09.2024

7.4 Stellungnahme Abt. Fachberatung Medizin: Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechsel-, Immun-, Blut- und Hormon-erkrankungen, Stand: 31.05.2021



Anlage 1 zu den Tragenden Gründen

Dokumentation des Einschätzungsverfahrens zur

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:

Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer
Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie
und Methylmalonazidurie) im erweiterten
Neugeborenen-Screening

Stand: 21. Oktober 2024

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis zu Anlage 1

- 1. Übersichten eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening**
 - 1.1 Vitamin B12-Mangel**
 - 1.2 Homocystinurie**
 - 1.3 Propionazidämie**
 - 1.4 Methylmalonazidurie**
- 2. Literatur aus Einschätzungen: Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels**
 - 2.1 Vitamin B12-Mangel**
 - 2.2 Homocystinurie**
 - 2.3 Propionazidämie**
 - 2.4 Methylmalonazidurie**
- 3. Wortprotokoll einer Anhörung zum Einschätzungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening**

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening – *in Bezug zur Zielkrankheit Vitamin B12-Mangel*

Stand: 22. Februar 2023

Inhalt

I.	Eingegangene Einschätzungen	4
II.	Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Vitamin B12-Mangel	5
A	Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung	6
1.	Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz des Vitamin B12-Mangels (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.....	6
2.	Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch- wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?	7
3.	Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen Sie die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.....	8
B.	Population	9
4.	In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?	9

5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?	9
6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?	9
C. <i>Intervention</i>	10
7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?	10
8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?	10
9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?	10
10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.	11
11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?	12
12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?	15
13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?	15
D. <i>Bisheriger Standard/ alternative Interventionen</i>	15
14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?	15
15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	16
16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?	16
17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.	17
18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?	18
E. <i>Outcomes</i>	19

19.	Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?.....	19
20.	Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	20
F.	<i>Wirtschaftlichkeit</i>	20
21.	Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?.....	20
G.	<i>QS-Maßnahmen</i>	21
22.	Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?	21
23.	Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?.....	22
24.	Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?	23
H.	<i>Sonstige Aspekte</i>	23
25.	Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?	23
26.	Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.....	24
27.	Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?	25
28.	Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	26
IV.	Literaturlisten	27
a.	Literaturliste von DGKJ.....	27
b.	Literaturliste von DGNS.....	29

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

I. Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) <i>(Hinweis: "Die DGPM schließt sich der fundierten und ausführlichen Beantwortung des Fragebogens durch die DGKJ, an der auch Mitglieder der DGPM beteiligt waren, an, die Ihnen in den letzten Tagen zugegangen ist.")</i>	08.02.2023	nein	nein
2	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	08.02.2023	ja	nein
3	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS)	21.02.2023	ja	nein

II. Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Vitamin B12-Mangel

Abkürzungsverzeichnis (DGKJ)

3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure
C0	Freies Carnitin
C2	Acetylcarnitin
C3	Propionylcarnitin
Cbl	Cobalamin
CBS	Cystathionin- β -Synthase
Crea	Kreatinin
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
E-HOD	European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
E-IMD	The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IBEM-IS	The Inborn Errors of Metabolism Information System
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitat / Methylzitronensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NB	Normbereich
NGS	Neugeborenenenscreening
NGS 2025	Neugeborenenenscreening Erweiterung II (Projektnummer 1DH1911376)
PA	Propionsäure
PCC	Propionyl-CoA-Carboxylase
p.o.	Per os
RiliBÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
U-IMD	Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders
ZNS	Zentrales Nervensystem

A Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung

1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz des Vitamin B12-Mangels (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Der neonatale Vitamin-B₁₂-Mangel wurde in Pilotstudien zum Neugeborenen-Screening (NGS) in Deutschland mit einer Inzidenz von 1:30.000 (Röschinger et al. 2015) bis 1:3.600 (Gramer et al. 2020, Gramer et al. 2018, Mütze et al. 2021; NGS-Pilotstudie: NGS 2025, Heidelberg; Universitätsklinikum Heidelberg: Pilotprojekt NGS 2020/NGS 2025 (uni-heidelberg.de); Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann]) gefunden. Er ist klassifiziert als eine verminderte Konzentration an Vitamin B₁₂ und/oder Holo-Transcobalamin im Serum. Da trotz niedrig-normaler Vitamin B₁₂/Holo-Transcobalamin-Serum-konzentrationen ein intrazellulärer, so genannter „funktioneller“ Vitamin-B₁₂-Mangel bestehen kann, wird die Diagnostik um die Bestimmung der funktionellen Marker Homocystein (Hcy) im Plasma/Serum und Methylmalonsäure (MMA) im Urin und Plasma ergänzt (Bjorke-Monsen et al. 2008, Hannibal et al. 2016). Über den Spontanverlauf des neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangels liegen aus ethischen Gründen keine Daten vor. Ursächlich für den neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel ist die unzureichende diaplazentare Übertragung in der Schwangerschaft. Etwa 80 % der Mütter der identifizierten Kinder hatten selbst einen zuvor unbekannten (funktionellen) Vitamin-B₁₂-Mangel (Mütze al. 2021, Reischl-Hajiabadi et al. 2022). Stillen diese Mütter ohne Wissen dieses Befundes und damit ohne Therapie das bereits Vitamin-B₁₂-depletierte Kind, ist für den Spontanverlauf von der Entwicklung eines schweren infantilen Vitamin-B₁₂-Mangels und damit einer Entwicklungsstörung (Graham et al. 1992) auszugehen. Der neonatale (< 29 Lebensstage) und infantile (im ersten Lebensjahr auftretende) Vitamin-B₁₂-Mangel haben eine hohe medizinische und insbesondere pädiatrische Relevanz, da hierbei ein behandelbares und damit vermeidbares Entwicklungsrisiko besteht (Jain et al. 2015). Einmal aufgetretene neurologische Schäden und/oder Entwicklungsverzögerungen sind nicht vollständig reversibel (Graham et al. 1992, Irevall et al. 2017).
DGNS	Der Vitamin-B12-Mangel des Neugeborenen (nicht Defekte des Vitamin-B12-Stoffwechsel des Kindes!) ist ausschließlich Folge eines

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	mütterlichen Vitamin-B12-Mangels in der Schwangerschaft (nutritiv oder krankheitsbedingt, z.B. atrophische Gastritis, autoimmun, Prävalenz weltweit geschätzt 10-50%). Spontanverlauf: Schwangerschaft Fetus: Beeinträchtigung der fetalen Entwicklung (SGA), erhöhtes Diabetesrisiko beim Kind (Michaelson et al.), Frühgeburtlichkeit. Mutter: Plazentalösung, Gestationsdiabetes, Fehlgeburt, Präeklampsie Postnatal: Schwerwiegende Störung der kognitiven Entwicklung, wenn die Mutter stillt (auch postnatal B12-untersorgt.)

2. Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch- wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Daten zur Latenz des symptomatisch diagnostizierten infantilen Vitamin-B₁₂-Mangels liegen nicht strukturiert vor. Oft fallen erste Symptome (Nichterreichen von Entwicklungsschritten) im Alter von 4–8 Monaten auf, die Diagnose wird meist erst mit einiger Verzögerung gestellt (Graham et al. 1992). Erfolgt eine Behandlung erst nach Manifestation der Symptome, sind diese oft nicht mehr vollständig reversibel (Graham et al. 1992). Eine Nachbeobachtungsstudie (NGS 2025; Universität Heidelberg; Mütze et al. 2021) konnte zeigen, dass das NGS den neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel bei den betroffenen Kindern vor dem Auftreten klinischer Symptome zuverlässig identifiziert und sich alle Kinder unter standardisierter Behandlung bis in das zweite Lebensjahr hinein regelrecht entwickelten (Mütze et al. 2021).
DGNS	Für die intrauterine Schädigung des Feten durch den maternalen Vitamin-B12-Mangel gibt es keine Latenzphase. Auswirkungen auf die fetale Entwicklung sind nur durch präventive Supplementation von Vit B12 während der Schwangerschaft (analog Folsäure, Kombipräparate) möglich. Die zusätzlichen schweren und irreversiblen Folgen eines weiter bestehenden postnatalen Mangels beim Kind können behandelt

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	werden. Bereits bestehende Schädigungen werden dadurch nicht „repariert“.

3. Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen Sie die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Ja, ein Screening auf neonatalen Vitamin-B ₁₂ -Mangel ist zu befürworten, da es bei geringen Kosten, guter Praktikabilität und einfacher, preiswerter Behandlung eine frühe Identifizierung von Kindern ermöglicht, die unentdeckt ein erhebliches Entwicklungsrisiko haben, das durch die frühe Identifizierung einfach und sehr gut behandelbar und damit vermeidbar ist. Die Inzidenz liegt je nach Studie zwischen 1:30.000 (Röschinger et al. 2015) und 1:3.600 (Gramer et al. 2020, Gramer et al. 2018, Mütze et al. 2021).
DGNS	Für eine Wirkung auf die Gesundheit des Kindes muss eine B12-Supplementation in der Schwangerschaft (analog zur bestehenden Folsäure-Supplementation) erfolgen – nur dadurch ist auch der intrauterine Schaden zu vermeiden Aus Sicht der DGNS kann dann ein Neugeborenenenscreening auf eine bestehende auf Vit. B12 Mangelerkrankungen eine sinnvolle Ergänzung im Panel der Screening-Zielerkrankungen sein. Inzidenz und Prävalenz: ESPED 2021: Neonataler B12-Mangel in deutschen Pilotstudien 1:30.000 bis 1:5.300 (Pilotprojekt Heidelberg). B12-Mangel bei jüngeren Personen in D 5-7% (<i>DÄB Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel, Dtsch Arztebl 2008; 105(40): 680–5</i>) NBS Neonatal B12 Pilot HD (Gramer 2018): 1:8500 Ein schwerer Vit. B12-Mangel (Grad 3/4) ist in bis zu 60% der Personen mit veganer und vegetarischer Ernährung bei fehlender Vit. B12-Supplementierung beschrieben. (<i>Herrmann W, Geisel J. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B-12 status. Clin Chim Acta. 2002 Dec;326(1-2):47-59. doi: 10.1016/s0009-8981(02)00307-8. PMID: 12417096.</i>) Bei der aktuell zunehmenden Veränderung von Ernährungsgewohnheiten ist damit auch eine zunehmende Häufigkeit von Vit. B12-Mangel in der für Schwangerschaft relevanten Bevölkerungsgruppe zu erwarten.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

B. Population

4. In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Der infantile Vitamin-B ₁₂ -Mangel wird meist jenseits des 6. Lebensmonats bei bereits bestehenden Symptomen diagnostiziert (Graham et al. 1992, Jain et al. 2015). Eine frühere Diagnose wird durch die unspezifische Symptomatik verschleiert.
DGNS	3.–12 Monate (Erfahrung in Stoffwechselambulanzen)

5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose vergehen durchschnittlich etwa 6 Monate (Jain et al. 2015, Graham et al. 1992).
DGNS	Latenz zwischen Symptomen und Diagnose nicht bekannt (ESPED 2022) Entwicklungsstörung bereit in den ersten Lebensmonaten evident.

6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Bei Frühgeborenen ist der positive prädiktive Wert etwas niedriger (0,45 vs. 0,55 bei Reifgeborenen), d. h. die Anzahl der Falsch-Positiven etwas höher (Gramer et al. 2020).
DGNS	Im Neugeborenen-Screening auftretende Unterschiede in Konzentrationen von Primärparametern (Wertelage C3-Carnitin, Methionin höher) werden durch 2nd tier ausgeglichen

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

C. Intervention

7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die frühe Identifizierung von Kindern mit einem deutlichen Entwicklungsrisiko und damit die präventive Zuführung zu einer kurativen Therapie.
DGNS	Verhinderung der postnatalen Schädigung

8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Kinder mit neonatalem Vitamin-B ₁₂ -Mangel werden in der Neugeborenenperiode diagnostiziert. Damit kann frühzeitig eine Supplementation (kurative Therapie) erfolgen. Unter dieser Therapie entwickeln sich die Kinder normal (Mütze et al. 2021).
DGNS	Verhinderung der postnatalen Schädigung wird erreicht Komplette Vermeidung jeder krankheitsbezogenen Morbidität ist alleine durch Neugeborenen-Screening nicht erreichbar, hierfür ist zusätzlich die Supplementation (Alternative: ein Screening) in der Schwangerschaft erforderlich.

9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja, das Screening auf neonatalen erworbenen Vitamin-B ₁₂ -Mangel identifiziert neben diesem aufgrund des gleichen Biomarkerprofils einschließlich des 2nd Tier (Homocystein und Methylmalonsäure) im NGS auch die sehr viel selteneren genetisch determinierten kombinierten Remethylierungsstörungen (Cobalamin[Cbl]C-, CblD-, CblF-, CblJ-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt). Das sind „genetische“

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Vitamin-B₁₂-Mängel, die in der Regel besonders schwer, aber klinisch und biochemisch im NGS nicht zu unterscheiden sind. Die Abklärungsdiagnostik ermöglicht es jedoch, diese Kinder nach auffälligem NGS eindeutig zu unterscheiden. So wurde im Heidelberger Pilotscreening seit 2016 in 564.000 gescreenten Kindern (Stand Dezember 2022) neben 153 Kindern mit neonatalem Vitamin-B₁₂-Mangel auch ein Kind mit einem kombinierten Remethylierungsdefekt (CblC) identifiziert. Für diese Erkrankungen besteht eine spezifische Therapie, die die Entwicklung der schwerwiegenden Symptome (insbesondere neuro-logische, hämatologische und ophthalmologische) deutlich abmildert und verlangsamt (Huemer et al. 2017, Huemer et al. 2015). Diese Kinder profitieren also ebenfalls von einem Screening auf Vitamin-B₁₂-Mangel, sind eindeutig identifizierbar und sollten ebenfalls Ziel dieses Screening-Algorithmus sein.
DGNS	Nicht anwendbar

10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel sollte als eine weitere Stoffwechsel-erkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Abnahmezeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren sind die Parameter Methionin, Methionin-Phenyl-alanin-Ratio, Propionylcarnitin (C3) und die C3-Acetylcarnitin-Ratio die Primär-parameter, die initial gemessen werden. Bei auffälligen Befunden folgt die Bestimmung von Homocystein und Methylmalonsäure aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	et al. 2020). Die Reproduzierbarkeit (Inter-day-Präzision) liegt für den 1st-Tier-Parameter Methionin bei 11,4 % (Cut-off 5 Perzentile: 11 µM). Für die 2nd-Tier-Parameter beträgt die Reproduzierbarkeit (Inter-day-Präzision) bei Methylmalonsäure 9,3 CV% (Cut-off: 2,35 µM), bei Homocystein zwischen 13 und 19 CV% (Cut-off: 12 µM), und die Intra-day-Präzision für Homocystein liegt zwischen 9,3 und 13 CV%.
DGNS	Siehe z.B. Publikationen <i>Gramer et al. 2017 bis 2021</i> Absolutwerte als cut-offs anzugeben ist nicht sinnvoll (Methodisch bedingt, jedes Labor muss eigene cutoffs verifizieren). Vorschlag: Nutzung Perzentile/Quantilen Konzept. Die Quantifizierung von Propionylcarnitin (C3 und Ratios C3/C2) mit der bereits angewendeten Methode der FIA-ESI-Tandem MS und von Methionin und der Ratio Met/Phe (niedrig) ist in Pilotprojekten die angewendete Methode. Second-Tier-Strategie zur Vermeidung hoher Raten falsch positiver Befunde: Bestimmung von Homocystein/Methylmalonsäure aus der Screeningkarte. Der Algorithmus nach Gramer wurde in einer deutschen Population validiert. Zweig „C3“ und Zweig „Methionin“ können getrennt betrachtet oder kombiniert angewendet werden.

11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Folgende mögliche (negativen) Folgen sind zu diskutieren: Falsch-positive/Falsch-negative Befunde: <i>Falsch-Positive:</i> Die Auswertung des Heidelberger Pilotscreenings NGS 2025 ergab für den genutzten Screening-Algorithmus in 55 % der Verdachtsfälle einen falsch-positiven Befund mit leichter Häufung bei Frühgeborenen. Damit besteht für die Screening-Methode ein positiver prädiktiver Wert von 0,45. Betrachtet man nur die reif geborenen Kinder beträgt dieser Wert 0,55 (Gramer et al. 2020). Diese Werte sind mit

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	anderen etablierten NGS-Zielerkrankungen vergleichbar und hinsichtlich des großen Nutzens des möglichen Screenings vertretbar. <i>Falsch-Negative:</i> Zu möglichen falsch-negativen Befunden liegen keine strukturierten validen Daten vor. In der Heidelberger Pilot-NGS- und Nachbeobachtungsstudie NGS 2025 sind einzelne Fälle beschrieben (ein Zwilling eines im NGS identifizierten Kindes; Mütze et al. 2021, Gramer et al. 2020). Das Screening auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel kann konzeptionell nicht alle sich nach der Neonatalperiode entwickelnden Vitamin-B₁₂-Mangel identifizieren. So liegen dem Screening-zentrum Heidelberg Meldungen von Kindern vor (N = 5; Mütze et al. 2021), die symptomatisch diagnostiziert wurden, aber neonatal ein unauffälliges Screening hatten. Diese Daten werden durch eine norwegische Studie (Ljungblad et al. 2022) gestützt, in den gelagerten NGS-Proben von 70 später symptomatisch diagnostizierten Kindern mit infantilem Vitamin-B₁₂-Mangel hinsichtlich eines bereits neonatal bestehenden Vitamin-B₁₂-Mangels untersucht wurden. Die Sensitivität für die spätere Erkrankung aus der NGS-Probe betrug hier nur 10 %. Die Autoren schlossen daraus, dass das NGS nicht eindeutig in der Lage sei, sich später entwickelnde Fälle sicher zu identifizieren, aber eine wichtige Rolle in der Identifikation von Muttermilch-gefütterten Kindern mit Vitamin-B₁₂-Mangel spiele. Nicht-intendierte Befunde: Es sind keine nicht-intendierten Befunde zu erwarten. Belastungen der Eltern/Kinder durch Verdachts-befunde: Die Belastungen der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund sind gering. Die Konfirmationsdiagnostik, die beim Kinderarzt heimatnah abgenommen werden kann, differenziert sicher zwischen betroffenen und nicht betroffenen Kindern. Falsch-Positive benötigen keine weiteren Kontrollen. Die bestätigten Fälle profitieren von der eingeleiteten Therapie. Andere diagnostizierte Erkrankungen: Der Algorithmus für das Vitamin-B₁₂-Screening identifiziert aufgrund des identischen Biomarker-profils einschließlich des 2nd Tier (Hcy und MMA) im NGS auch die sehr viel selteneren genetisch determinierten kombinierten Remethylierungsstörungen (Cobalamin [Cbl]C-, CblD-, CblF-, CblJ-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt). Das sind genetische Vitamin-B₁₂-Mängel, die in der Regel besonders schwer, aber klinisch und biochemisch im NGS nicht zu unterscheiden sind. Die nachfolgende Abklärungsdiagnostik unterscheidet aber sicher zwischen den verschiedenen Varianten.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	So wurde im Heidelberger Pilotscreening seit 2016 in 564.000 gescreenten Kindern (Stand Dezember 2022) neben 153 Kindern mit neonatalem Vitamin-B₁₂-Mangel auch ein Kind mit einem kombinierten Remethylierungsdefekt (CblC) identifiziert. Für diese Erkrankungen besteht eine Therapie, die die Entwicklung der schwerwiegenden Symptome (insbesondere neurologische, hämatologische, ophthalmologische) deutlich abmildert und verlangsamt (Huemer et al. 2017, Huemer et al. 2015). Diese Kinder profitieren also ebenfalls von einem Screening auf Vitamin-B₁₂-Mangel, werden eindeutig identifizierbar und sollten ebenfalls Ziel dieses Screening-Algorithmus sein. Abklärungsdiagnostik: Die Konfirmationsdiagnostik besteht aus einer ein-zeitigen Abnahme von Blut und Urin. Als Risiken und negative Folgen ist neben der leichten Verletzung durch die Blutentnahme eine Verunsicherung der Familie möglich. Allerdings sind das Risiko und der Aufwand für die Familien als gering einzuschätzen, und in der Abwägung wiegt der Nutzen des Screenings für die richtig positiv gescreenten Kinder deutlich mehr.
DGNS	Falsch negative Befunde: geringe Wahrscheinlichkeit, da „niedrige cut-offs in Primäanalytik Falsch positive Befunde: minimiert durch 2nd-tier Analytik (< 0,025%) „Nicht intendierte“ Befunde: ja. Alle genetisch bedingten Störungen des Vitamin-B12-Stoffwechsels mit niedriger Methioninkonzentration (Cbl-C, D, E, F, J). Alle genetisch bedingten Störungen des Propionatstoffwechsels (Methylmalonyl-CoA-mutasemangel, Cbl-A, -B, -C, -D, -E, -F, -J, PA). Belastung der Eltern: Bei fehlender Supplementation in der Schwangerschaft kann die Auseinandersetzung mit der mütterlichen Ernährung („Beifang“) zu einer Belastung für Familien und ggf. auch das Arzt-Patientenverhältnis werden. Ansonsten vergleichbare Situation mit anderen Screening-Zielerkrankungen Andere diagnostizierte Erkrankungen: siehe oben Abklärungsdiagnostik: Belastung von Familien bei falsch positivem Befund Kosten Gesundheitswesen (unwesentlich)

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Nein, beim Vitamin-B ₁₂ -Mangel handelt es sich um eine erworbene Erkrankung. Die kombinierten Remethylierungsstörungen sind alle rezessiv vererbt, d. h. beide Eltern sind Anlageträger. Anlageträger sind aufgrund der Enzymaktivität der gesunden Anlage biochemisch und klinisch nicht auffällig.
DGNS	Störung Vitamin B12 Mangel nutritiv nicht genetisch, bei biochemischem Nachweis keine Erkennung von Überträgern im Neugeborenen-Screening.

13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Eltern des Kindes haben nach der Kinderrichtlinie das Recht, das Neugeborenen-Screening abzulehnen. Es gibt sowohl beim alimentären Vitamin-B ₁₂ -Mangel als auch bei den genetischen Varianten keinerlei medizinische Notwendigkeit, die Eltern genetisch zu untersuchen.
DGNS	entfällt

D. Bisheriger Standard/ alternative Interventionen

14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Diagnose des Vitamin-B ₁₂ -Mangels erfolgt bisher bei klinischem Verdacht aufgrund von typischen Symptomen, wie u. a. fortschreitende Entwicklungsstörung, muskuläre Hypotonie und Krampfanfälle, durch eine Laboruntersuchung. Diese entspricht der Konfirmationsdiagnostik nach auffälligem NGS: Vitamin B ₁₂ , Holo-Transcobalamin, Folsäure im Serum, Homocystein im Plasma/Serum, Methylmalonsäure im Urin und Plasma (Hannibal et al. 2016, Bjorke-Monsen et al. 2008, Mütze et al. 2021, Reischl-Hajjabadhi et al. 2022).

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
DGNS	bei symptomatisch auffälligen Personen Vit B12, MMA/Homocystein und Holotranscobalaminbestimmung im Serum

15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die Behandlung eines neonatalen Vitamin-B ₁₂ -Mangels steht als kurative Therapie Vitamin B ₁₂ als orale Applikation zur Verfügung. Hiermit können die Speicher gefüllt und die Supplementation bis zur sicheren Einführung Vitamin-B ₁₂ -reicher Kost gewährleistet werden (Mütze et al. 2021, Gramer und Hoffmann 2020 a).
DGNS	Vitamin-B12-Supplement

16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es treten keine nicht-intendierten Befunde auf. Bei den zusätzlich diagnostizierten Erkrankungen, den kombinierten Remethylierungsstörungen, besteht die spezifische Therapie aus der parenteralen Gabe von Hydroxycobalamin (aktives Vitamin B ₁₂), oralen Gaben von Betain, Folsäure, Carnitin und ggf. Methionin sowie der regelmäßigen interdisziplinären Betreuung in einem spezialisierten metabolischen Zentrum. Da diese genetisch bedingten Erkrankungen nicht ausheilen, muss diese Therapie lebenslang fortgeführt und monitoriert werden.
DGNS	Medizinische Ernährungstherapie/ Ernährungsberatung Vitamin-Supplementation Carnitingaben Betain

17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Diagnostik des Vitamin-B₁₂-Status ist aufgrund der Möglichkeit eines intrazellulären funktionellen Mangels bei noch normalen Vitamin-B₁₂-Serumkonzentrationen komplex. Daher sollten nach einem auffälligen NGS mit Verdacht auf einen Vitamin-B₁₂-Mangel bei Mutter und Kind die folgenden Parameter bestimmt werden (Hannibal et al. 2016, Mütze et al. 2021, Gramer und Hoffmann 2020 b). Die Normbereiche (NB) variieren je nach Alter und Labor etwas. In Klammern sind die Normbereiche des Heidelberger Stoffwechsel- und Zentrallabors angegeben: – Vitamin B₁₂ [Serum; NB 160–670 pmol/l], – Folsäure [Serum; NB 4,5–21 nmol/l], – Holo-Transcobalamin [Serum; NB > 60 pmol/l; Graubereich 40–60 pmol/l], – Homocystein [Plasma/Serum; NB 2–14 µmol/l], – MMA [Plasma; NB < 0,26 µmol/l], – MMA [Urin; NB < 10 mmol/mol Crea). Ein Vitamin-B₁₂-Mangel besteht: – Bei einer Vitamin-B₁₂-Konzentration unter dem Normbereich. – Bei einer Holo-Transcobalamin-Konzentration unter dem Graubereich (< 40 pmol/l). Ein funktioneller Vitamin-B₁₂-Mangel besteht: – Bei einer Vitamin-B₁₂-Konzentration im unteren Normbereich und/oder einer Holo-Transcobalamin-Konzentration im Graubereich (40–60 pmol/l) und – ≥ 1 erhöhten funktionellen Marker: – Homocystein im Plasma/Serum, – MMA im Urin (alternativ Plasma). Die Befunde sollten durch einen in der Befundung metabolischer Spezialuntersuchung erfahrenen Arzt (metabolisches Zentrum) evaluiert werden. Differentialdiagnostisch bestehen Hinweise auf einen kombinierten Remethylierungsdefekt, wenn: – Homocystein und MMA massiv erhöht sind und/oder

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B₁₂-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	– Vitamin B₁₂ und/oder Holo-Transcobalamin nicht niedrig/vermindert sind, – die Mutter keinen (funktionellen) Vitamin-B₁₂-Mangel oder zumindest niedrig-normale Vitamin-B₁₂-Konzentrationen aufzeigt, – die funktionellen Parameter (Homocystein und MMA) unter oraler Vitamin-B₁₂-Supplementation nicht vollständig rückläufig sind. In diesem Falle sollte das Kind umgehend in einem auf angeborene Stoffwechselerkrankungen spezialisierten pädiatrischen Zentrum weiter abgeklärt und therapiert werden.
DGNS	Holotranscobalamin im Serum Methylmalonsäure im Serum Homocystein im Serum Die aufgeführten diagnostischen Verfahren werden durch medizinische Laboratorien angeboten (HPLC oder HPLC-MS/MS)

18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die aufgeführten Untersuchungen sind aktueller Standard/Goldstandard in der Abklärung bei Verdacht auf Vitamin-B ₁₂ -Mangel (Hannibal et al. 2016, Bjorke-Monsen et al. 2008).
DGNS	Siehe 17: Alle Verfahren sind standardisiert, IVD-CE Teste vorhanden

E. Outcomes

19. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die im NGS mit neonatalem Vitamin-B₁₂-Mangel identifizierten Kinder haben bei ausschließlicher Muttermilchfütterung, entsprechend der aktuellen Empfehlungen für die Säuglingsernährung, ein hohes Risiko für die Entwicklung eines symptomatischen infantilen Vitamin-B₁₂-Mangels innerhalb des ersten Lebensjahres. Werden sie im NGS identifiziert und früh oral behandelt, zeigten alle behandelten Kinder eine regelrechte Entwicklung bis in das zweite Lebensjahr hinein (Mütze et al. 2021). Damit ist der Nutzen des Screenings die vollständige Abwendung der möglichen schweren Morbidität, insbesondere der Entwicklungsstörung, eines infantilen Vitamin-B₁₂-Mangels. Für Kinder mit den genetischen Vitamin-B₁₂-Mangel-Erkrankungen (kombinierte Remethylierungsdefekte gibt es keine kurative Therapie. Die Therapie (parenterale Gabe von Hydroxycobalamin [aktives Vitamin B₁₂], orale Gabe von Betain, Folinsäure, Carnitin und ggf. Methionin) und die regelmäßige interdisziplinäre Betreuung in einem spezialisierten metabolischen Zentrum kann den schweren neurologischen Verlauf der Erkrankung und mögliche vaskuläre Ereignisse abmildern, jedoch nicht ganz vermeiden (Huemer et al. 2015, Huemer et al. 2017).
DGNS	Normale geistige Entwicklung vs. irreversibler Einschränkung Unter den genetisch bedingten Krankheiten profitieren nicht alle im gleichen Maße von der Therapie (völlige Symptombefreiheit bis wenig Benefit)

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

20. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Da für Kinder mit symptomatischem Vitamin-B₁₂-Mangel Entwicklungsrückschritte, schwere neuro-logische Symptome wie muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Myelinisierungs- und Gedeihstörungen berichtet sind (Graham et al. 1992, Irevall et al. 2017, Jain et al. 2015, Yilmaz et al. 2016), sind folgende Endpunkte sinnvoll: – Anamnese: Erreichen der Meilensteine der Entwicklung, Auftreten neurologischer Ereignisse (z. B. Krampfanfälle). – Körperliche Untersuchung und Erhebung der anthropometrischen Daten. – Neurologische Untersuchung: Auffälligkeiten? Insbesondere Hinweise auf muskuläre Hypotonie. – Entwicklungspsychologische Testungen (z. B. Denver-Entwicklungsskalen).
DGNS	Intellektuelle Entwicklung: IQ/EQ-Tests Anzahl metabolischer Krisen/Krankenhausaufenthalte Standard-QoL-Fragebögen

F. Wirtschaftlichkeit

21. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund des analytischen Setups ist die Einzelbetrachtung des Vitamin-B₁₂-Mangels isoliert ohne die im Two-Tier-Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) dann ebenfalls identifizierten Zielerkrankungen Homocystinurien, Propionazidämie und Methylmalon-azidurien nicht sinnvoll. Diese Einschätzung wird auch von anderen Screening-Pilotprojekten geteilt (Pajares et al. 2021, Held et al. 2022). Die Kosten der Nutzung dieses kombinierten Algorithmus auf Vitamin-B₁₂-Mangel, Homocystinurien, Propionazidämie und Methylmalon-

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	azidurien (Gramer et al. 2017; Gramer et al. 2020) belaufen sich auf 11,00 € pro Probe.
DGNS	Tandem-MS Propionylcarnitin (0,1-0,3%/Methionin (10%): Wiederholungsmessungen (5-10%) durch interne Wiederholung 2nd-tier: MMA/3-OH-Propionat/Homocystein aus Testkarte Für die Analyse des Homocystein ist ein zusätzliches Tandem-Massenspektrometer erforderlich, das ausschließlich für diese Analyse genutzt werden kann Für die Analyse MMA/3-OH-Propionat/Homocystein ist ein zusätzliches Tandem-Massenspektrometer erforderlich, das ausschließlich für diese Analyse genutzt werden kann Unter den o.g. Voraussetzungen würden die Kosten für die Kontrollmessungen im Erstscreening und Bereithaltung und Umsetzung der erforderlichen 2nd-Tier-Diagnostik, umgelegt auf alle Screeningproben, zusätzliche Kosten in Höhe von 6-8 EUR/ Screening verursachen. Da aktuell (noch) kein CE-zertifizierter Kit für die erforderliche 2nd-Tier-Diagnostik angeboten wird, müssen vor einer möglichen Umsetzung Zeit (mind. 24 Mon.) und Aufwand für die IVDR-Zulassung von selbstentwickelten Testverfahren als lab-developed-test (LDT) nach der IVD-Richtlinie berücksichtigt werden.

G. QS-Maßnahmen

22. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja, bezogen auf die Inzidenz der Krankheit sind genügend Stoffwechselzentren (Labore und Behandlungszentren) in Deutschland vorhanden, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen und die Patienten mit neonatalem Vitamin-B₁₂-Mangel bis zur sicheren alimentären Versorgung kompetent zu betreuen. Für Patienten mit kombinierten Remethylierungs-defekten bestehen bezogen auf die Prävalenz der Krankheiten genügend

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Stoffwechselzentren in Deutschland, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen und um die Patienten langfristig kompetent zu betreuen.
DGNS	Nach entsprechender apparativer Ausstattung sind genügend Screeningzentren vorhanden. Für die erforderliche Abklärungsdiagnostik und die Therapie sind genügend Stoffwechselzentren verfügbar. Ohne fehlende Supplementation bei Schwangeren ist in der häufigsten Gruppe der alimentären Vit. B12-Mangelerkrankungen ein erhöhter Bedarf an Ernährungsberatung für Kinder und Mütter zu erwarten und zu berücksichtigen.

23. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für den hier eingesetzten 1st-Tier und den 2nd-Tier kommen solche Vorgaben in Betracht, die allgemein für säulenbasierte LC-MS/MS-basierte Methoden gelten, d. h. ISO 15189, RiLiBÄK, Eurachem; Validierung eines Inhouse-Verfahrens; Akkreditierung nach DIN/EN/ISO 15189, MTA, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Stoffwechsel-spezialist.
DGNS	Diagnostik muss entsprechend den Vorgaben der RiLiBÄK erfolgen. Die Herstellung und Bereitstellung der Diagnostik muss entsprechend IVDR als CR-IVD (kommerzieller Hersteller) oder IH-IVD (Eigenherstellung des Labors) umgesetzt werden. Optimierung von cut-off- und Entscheidungsgrenzen im Sinne eines kontinuierlichen Optimierungsprozesses und über alle Labore. Nachverfolgung (Langzeit-Outcome) identifizierter Patienten über Register zur Erfassung der Ergebnisqualität und –relevanz, Evaluation und Optimierung kontinuierlich oder in entsprechenden Zeiträumen

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

24. Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Die veröffentlichten Kohortenstudien belegen ausnahmslos, dass eine Frühdiagnose und frühe Behandlung jegliche Symptomatik beim klassischen alimentär bedingten Vitamin-B₁₂-Mangel verhindern und bei den genetisch bedingten Varianten dramatisch verbessern. Abnahme-zeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren sind die Parameter Methionin, Methionin-Phenylalanin-Ratio und Propionylcarnitin (C3) die Primärparameter. Bei auffälligen Befunden folgt die Bestimmung von Homocystein und Methylmalonsäure aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020).
DGNS	Siehe oben: Supplementation bei Schwangeren Neugeborenen screening: Wie aktuell 36-72 Lebensstunde (Cave: Altersabhängigkeit von C3, ggf. altersadaptierte cut-offs oder Perzentilen nutzen) Folgediagnostik und Therapieeinleitung: 3 Arbeitstage

H. Sonstige Aspekte

25. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2nd-Tier-Methoden bestimmt werden sollen, ist für diese LC-MS/MS-Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensitiver als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden. Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin-B₁₂-Mangel, die Remethylierungsstörungen, die

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Methylmalonazidurien und die Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2nd-Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom ist ein solches System geeignet.
DGNS	Adäquate räumliche, apparative und personelle Ausstattung der Labore Vergleichbarkeit von Methoden / cut-offs Wenn kein IVDR-zertifizierter Kit vorhanden, muss Aufwand und Zeit der IH-IVDR-Herstellung und Bereitstellung s berücksichtigt werden.

26. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel ist möglich und praktikabel (Röschinger et al. 2015, Gramer et al. 2020). Für die Bestätigungsdiagnostik liegen standardisierte Methoden vor (Hannibal et al. 2016, Bjorke-Monsen et al. 2008). Die Therapie des erworbenen neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangels kann oral erfolgen (Gramer und Hoffmann 2020 b, Ströhle et al. 2019, Mütze et al. 2021) und ermöglicht eine gute Entwicklung der Kinder bis in das zweite Lebensjahr hinein (Mütze et al. 2021). Die genetisch bedingten Vitamin-B₁₂-Mangel-Erkrankungen können anhand der internationalen Leitlinie behandelt werden (parenterale Gabe von Hydroxycobalamin [aktives Vitamin B₁₂], orale Gabe von Betain, Folsäure, Carnitin und ggf. Methionin; Huemer et al. 2017).
DGNS	Siehe oben

27. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja. Es gibt derzeit fünf laufende Studien in Deutschland: 1–3: An den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg laufen NGS-Pilotprojekte, die auch das Screening auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel erfassen. Eine gemeinsame Publikation der Ergebnisse dieser Pilotpanel wird in 2023 erwartet. 4: Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen (NGS 2025), die auch den neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel einschließt. Aus dieser Studie sind bereits die ersten Daten zum Outcome der im NGS identifizierten Kinder mit Vitamin-B₁₂-Mangel hervorgegangen (Mütze et al. 2021). Eine weitere Auswertung der Entwicklung der Kinder nach Identifizierung im Pilotpanel befindet sich gerade in der statistischen Auswertung und wird zeitnah publiziert (Reischl-Hajiabadi/Mütze und Kölker 2023, in Vorbereitung). 5: Des Weiteren existiert in Kooperation mit der Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED, Universität Mainz) eine Studie der Universität Heidelberg (Studienleitung: PD Dr. Mütze) zur Inzidenz des infantilen Vitamin-B₁₂-Mangels in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Pilotscreenings auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel (Erhebung 2021–2022; Zwischenbericht Mütze et al. 2021 ESPED). Die Studie befindet sich gerade im Abschluss der Datenerhebung durch die ESPED, die statistische Auswertung ist vorbereitet und die Publikation zeitnah geplant (Mütze, Syrbe, Kölker 2023, in Vorbereitung).
DGNS	Siehe oben Heidelberg, München, Hannover?

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

28. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Durch die zeitlich befristete orale Therapie mit Vitamin B₁₂ im Gegensatz zu den schweren bleibenden neurologischen Schäden ist das Kosten-Nutzen-Verhältnis bei der alimentär bedingten Erkrankung nicht mehr berechenbar günstig. Gemeinsam mit den weiteren Zielerkrankungen neonataler Vitamin-B₁₂-Mangel werden die Propionazidämie, Methylmalonazidurien und Homocystinurien erfasst. Ein Ausblenden der Diagnosen in der Screeninguntersuchung ist nicht möglich. Auch die Kosten verändern sich nicht. Alle erfassten Erkrankungen bzw. Diagnosen sind lebensentscheidend und nach einer frühen Diagnostik im NGS durch spezifische Therapien positiv beeinflussbar bzw. sogar vermeidbar. Die Gesamthäufigkeit der so gefundenen Erkrankung beträgt nach den Ergebnissen des Heidelberger Screeningprojektes NGS 2025 1:3.377 Neugeborene.
DGNS	Ja. Die DGNS sieht eine Verbesserung der Vit-B12-Versorgung der Mutter als wichtigstes Mittel zur Vermeidung des Vitamin-B12-Mangels beim Kind, Bei der Beurteilung der aktuell in der Diskussion befindlichen Zielerkrankungen, muss zusätzlich zu der Einzelbetrachtung berücksichtigt werden, dass deren Screeningdiagnostik denselben Parametern und Algorithmen abhängt. Prinzipiell müssen die in der Einleitung genannten Erkrankungen (Homozystinurie (Cobalamindefekte)), Propionazidämie und Methylmalonazidurie) in der Screeningdiagnostik gemeinsam betrachtet werden (C3 und low Met/Phe). Eine Entscheidung über die Umsetzung eines „einzelnen“ Screenings kann nur bei der Homozystinurie (CBS-Mangel, siehe Dokument) von den anderen Erkrankungen getrennt werden, da die jeweils andere Erkrankung sonst immer „mit“-entdeckt werden. Bei der Einführung von Second tier Verfahren sollte die limitierte Verfügbarkeit von Probenmaterial der Trockenblutkarten aus dem Erstscreening berücksichtigt werden. Wenn Kontrolleinsendungen wegen zu wenig Material gehäuft angefordert werden müssen, ist das second tier Konzept nicht zielführend.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

IV. Literaturlisten

a. Literaturliste von DGKJ

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Bjorke-Monsen AL; Torsvik I; Saetran H; Markestad T; Ueland PM
	TI:	Common metabolic profile in infants indicating impaired cobalamin status responds to cobalamin supplementation
	SO:	Pediatrics / 122/1 (83-91) / 2008
2	AU:	Graham SM; Arvela OM; Wise GA
	TI:	Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants
	SO:	J Pediatr / 121/ 5 Pt 1 (710-714) / 1992
3	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
4	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
5	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Okun JG; Hoffmann GF
	TI:	High incidence of maternal vitamin B12 deficiency detected by newborn screening: first results from a study for the evaluation of 26 additional target disorders for the German newborn screening panel
	SO:	World J Pediatr / 14/5 (470-481) / 2018
6	AU:	Gramer G; Hoffmann GF
	TI:	Vitamin-B12-Mangel im Neugeborenen- und Säuglingsalter – Ursachen, Früherkennung, Diagnostik und Vorstellung eines primär oralen Behandlungsschemas
	SO:	Monatsschrift Kinderheilkunde / 2020 b
7	AU:	Gramer G; Hoffmann GF
	TI:	Vitamin B(12) Deficiency in Newborns and their Mothers-Novel Approaches to Early Detection, Treatment and Prevention of a Global Health Issue
	SO:	Curr Med Sci / 40/5 (801-809) / 2020 a
8	AU:	Hannibal L; Lysne V; Bjørke-Monsen AL; Behringer S; Grünert SC; Spiekerkoetter U; Jacobsen DW; Blom HJ
	TI:	Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency
	SO:	Front Mol Biosci / 3(27) / 2016
9	AU:	Held PK; Singh E; Scott Schwoerer J

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
10	TI:	Screening for Methylmalonic and Propionic Acidemia: Clinical Outcomes and Follow-Up Recommendations
	SO:	Int J Neonatal Screen / 8/1 (13) / 2022
	AU:	Huemer M; Diodato D; Schwahn B; Schiff M; Bandeira A; Benoist JF; Burlina A; Cerone R; Couce ML; Garcia-Cazorla A; la Marca G; Pasquini E; Vilarinho L; Weisfeld-Adams JD; Kožich V; Blom H; Baumgartner MR; Dionisi-Vici C
11	TI:	Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 40/1 (21-48) / 2017
	AU:	Huemer M; Kožich V; Rinaldo P; Baumgartner MR; Merinero B; Pasquini E; Ribes A; Blom HJ
12	TI:	Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1007-1019) / 2015
	AU:	Irevall T; Axelsson I; Naumburg E
13	TI:	B12 deficiency is common in infants and is accompanied by serious neurological symptoms
	SO:	Acta Paediatr / 106/1 (101-104) / 2017
	AU:	Jain R; Singh A; Mittal M; Talukdar B
14	TI:	Vitamin B12 deficiency in children: a treatable cause of neurodevelopmental delay
	SO:	J Child Neurol / 30/5 (641-643) / 2015
	AU:	Ljungblad UW; Lindberg M; Eklund EA; Saeves I; Sargedo C; Bjorke-Monsen AL; Tangeraas T
15	TI:	A Retrospective Evaluation of the Predictive Value of Newborn Screening for Vitamin B12 Deficiency in Symptomatic Infants Below 1 Year of Age
	SO:	Int J Neonatal Screen / 8/4 (66) / 2022
	AU:	Mütze U; Walter M; Keller M; Gramer G; Garbade SF; Gleich F; Haas H; Posset R; Grünert SC; Hennermann JB; Thimm E; Fang-Hoffmann J; Syrbe S; Okun JG; Hoffmann GF; Kölker S
16	TI:	Health Outcomes of Infants with Vitamin B(12) Deficiency Identified by Newborn Screening and Early Treated
	SO:	J Pediatr / 235 (42-48) / 2021
	AU:	Pajares S; Arranz JA; Ormazabal A; Del Toro M; García-Cazorla Á; Navarro-Sastre A; López RM; Meavilla SM; de Los Santos MM; García-Volpe C; de Aledo-Castillo JMG; Argudo A; Marín JL; Carnicer C; Artuch R; Tort F; Gort L; Fernández R; García-Villoria J; Ribes A
17	TI:	Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B12 related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 16/1 (195) / 2021
	AU:	Reischl-Hajiabadi AT; Garbade SF; Feyh P; Weiss KH; Mütze U; Kölker S; Hoffmann GF; Gramer G

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Maternal Vitamin B12 Deficiency Detected by Newborn Screening-Evaluation of Causes and Characteristics
	SO:	Nutrients / 14/18 (3767) / 2022
18	AU:	Röschinger W; Sonnenschein S; Schuhmann E; Nennstiel-Ratzel U; Roscher AA; Olgemöller B
	TI:	Neue Zielerkrankungen im Neugeborenen screening
	SO:	Monatsschrift Kinderheilkunde / 163/2 (142-149) / 2015
19	AU:	Ströhle A; Richter M; González-Gross M; Neuhäuser-Berthold M; Wagner KH; Leschik-Bonnet E; Egert S; German Nutrition Society (DGE)
	TI:	The Revised D-A-CH-Reference Values for the Intake of Vitamin B12: Prevention of Deficiency and Beyond
	SO:	Mol Nutr Food Res / 63/6 (e1801178) / 2019
20	AU:	Yilmaz S; Serdaroglu G; Tekgul H; Gokben S
	TI:	Different Neurologic Aspects of Nutritional B12 Deficiency in Infancy
	SO:	J Child Neurol/ 31/5 (565-568) / 2016
21	AU:	Mütze U; Syrbe S; Kölker S
	TI:	Vitamin B12-Mangel im ersten Lebensjahr. In: Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz (Hrsg.) ESPED Jahresbericht 2021
	SO:	Mainz 2021. S. 35-36

b. Literaturliste von DGNS

Newborn Screening for Vitamin B12 Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications. Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, et al. J Pediatr, 2020;216:165-172.e4

Röschinger W, Sonnenschein S, Schuhmann E, et al. Neue Zielerkrankungen im Neugeborenen screening Empfehlungen aus einem Pilotprojekt. (English title: New target diseases in newborn screening. Recommendations derived from a pilot study). Monatsschr Kinderheilkd (German), 2015;163:142-149

Michaelsen KF, Neufeld LM, Prentice AM (eds): Global Landscape of Nutrition Challenges in Infants and Children. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser, vol 93, pp 91–102, (DOI: 10.1159/000503358) Nestlé Nutrition Institute, Switzerland/S. Karger AG., Basel, © 2020 Vitamin B12: An Intergenerational Story Yajnik Chittaranjan

A novel review of homocysteine and pregnancy complications. Chuce Dai, Yiming Fei, Jianming Li, Yang Shi and Xiuhua Yang Biomed Res Int 2021: 6652231 doi: 10.1155/2021/6652231

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening – *in Bezug zur Zielkrankheit Homocystinurie*

Stand: 22. Februar 2023

Inhalt

I.	Eingegangene Einschätzungen	4
II.	Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Homocystinurie	5
A	Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung	6
1.	Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz der Homocystinurie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.....	6
2.	Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch- wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?	8
3.	Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.	9
B.	Population	10
4.	In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?	10
5.	Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?	10

6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?	11
<i>C. Intervention</i>	12
7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?	12
8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?	12
9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?	14
10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.	14
11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?	15
12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?	17
13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?	18
<i>D. Bisheriger Standard/ alternative Interventionen</i>	18
14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?	18
15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	18
16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?	19
17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.	20
18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?	21
<i>E. Outcomes</i>	22

19.	Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?.....	22
20.	Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	22
F.	<i>Wirtschaftlichkeit</i>	23
21.	Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?.....	23
G.	<i>QS-Maßnahmen</i>	24
22.	Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?	24
23.	Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?.....	24
24.	Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?	24
H.	<i>Sonstige Aspekte</i>	25
25.	Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?	25
26.	Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.....	26
27.	Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?	26
28.	Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	27
IV.	Literaturlisten	29
a.	Literaturliste von DGKJ.....	29
b.	Literaturliste von DGNS.....	31

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

I. Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) <i>(Hinweis: "Die DGPM schließt sich der fundierten und ausführlichen Beantwortung des Fragebogens durch die DGKJ, an der auch Mitglieder der DGPM beteiligt waren, an, die Ihnen in den letzten Tagen zugegangen ist.")</i>	08.02.2023	nein	nein
2	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	08.02.2023	ja	nein
3	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS)	21.02.2023	ja	nein

II. Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Homocystinurie

Abkürzungsverzeichnis (DGKJ)

3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure
C0	Freies Carnitin
C2	Acetylcarnitin
C3	Propionylcarnitin
Cbl	Cobalamin
CBS	Cystathionin- β -Synthase
Crea	Kreatinin
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
E-HOD	European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
E-IMD	The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IBEM-IS	The Inborn Errors of Metabolism Information System
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitat / Methylzitronensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NB	Normbereich
NGS	Neugeborenenenscreening
NGS 2025	Neugeborenenenscreening Erweiterung II (Projektnummer 1DH1911376)
PA	Propionsäure
PCC	Propionyl-CoA-Carboxylase
p.o.	Per os
RiliBÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
U-IMD	Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders
ZNS	Zentrales Nervensystem

A Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung

1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz der Homocystinurie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Homocystinurien sind eine Gruppe von seltenen genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen (Geburtsprävalenz in Deutschland kumulativ etwa 1:140.000 [Neugeborenen-Screening (NGS)-Pilot-Studie NGS 2025, Heidelberg; Universitätsklinikum Heidelberg: Pilotprojekt NGS 2020/ NGS 2025 (uni-heidelberg.de); Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann]), die mit einer Erhöhung der Homocystein (Hcy)-Konzentration im Plasma einhergehen. Diese Gruppe umfasst die klassische Homocystinurie (Cystathionin-β-Synthase [CBS]-Mangel) sowie isolierte Remethylierungsstörungen (Methylentetrahydrofolat-Reduktase [MTHFR]-Mangel, Cobalamin [Cbl]D-Homocystinurie [Hcy]-, CblE- und CblG-Defekt). Die Prävalenz des CBS-Mangels ist regional sehr unterschiedlich und variiert von 1:1.800 (in Katar) über 1:200.000 (in New England, USA; Peterschmitt et al. 1999) bis 1:900.000 (Morris et al. 2017). Für Deutschland liegen bisher keine Daten vor. In der NGS-Pilotstudie NGS 2025 aus Heidelberg ist in bisher 564.000 gescreenten Kindern ein Kind mit CBS-Mangel identifiziert worden (Geburtsprävalenz damit etwa 1:500.000). Für den MTHFR-Mangel, CblD-Hcy-, CblE- und CblG-Defekt liegen keine validen Daten zur Prävalenz vor (Huemer et al. 2015a). In der NGS-Pilotstudie NGS 2025 aus Heidelberg sind in bisher 564.000 gescreenten Kindern drei Kinder mit MTHFR-Mangel identifiziert worden (Geburtsprävalenz damit etwa 1:180.000). Kinder mit CblD-Hcy-, CblE- oder CblG-Krankheit sind in dieser Kohorte bisher nicht identifiziert worden. Es ist anzunehmen, dass ihre Prävalenz < 1:500.000 ist. Der Spontanverlauf der Homocystinurien ist mit Ausnahme der neonatalen Verlaufsformen durch folgende Symptome, die nach einer asymptomatischen Latenzzeit auftreten, gekennzeichnet: CBS-Mangel: Je nach Schweregrad des CBS-Mangels, abhängig von der Pyridoxin (Vitamin B₆)-Responsivität, ist die abgestufte Ausprägung der folgenden Hauptsymptome, mit Beginn ab den ersten Lebensjahren, für leichte Verlaufsformen auch ab dem Jugendalter, beschrieben: <i>Augen:</i> Linsenschlottern, Ektopia lentis, schwere rasch fortschreitende Myopie. <i>Skelettsystem:</i> dys-proportionierter Hochwuchs, lange Extremitäten (Marfanoider Habitus), Osteoporose, Knochen-

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	deformation. <i>Zentrales Nervensystem (ZNS):</i> progrediente Entwicklungsstörung und intellektuelle Beeinträchtigung, Krampfanfälle, psychiatrische und Verhaltensauffälligkeiten, extrapyramidale Symptome. <i>Gefäßsystem:</i> thromboembolische Ereignisse, z. B. Schlaganfall, Sinusvenenthrombose, Herzinfarkt. Dabei sind bei Kindern (schwerere Verlaufsformen) in der Regel die Linsenluxation und die Entwicklungsstörung initial führend, und vaskuläre Ereignisse treten erst später auf. Hingegen fallen Menschen mit ersten Symptomen ab dem Jugendalter (oft mildere Verlaufsformen) meist initial mit thromboembolischen Ereignissen auf (Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021). MTHFR-Mangel: Beginnend ab den ersten Lebensmonaten treten allgemeine klinische (Gedeihstörung und Fütterungsschwierigkeiten), neurologische (insbesondere Entwicklungsstörung, kognitive Beeinträchtigung, muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, akute Enzephalopathie, Mikrozephalie) und ophthalmologische Symptome (Nystagmus, progredient verminderte Sehschärfe, retinale Hämorrhagien) sowie Gefäßerkrankungen (Schlaganfälle, thromboembolische Ereignisse) auf (Huemer und Baumgartner 2019, Huemer et al. 2017, Yverneau et al. 2022). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Beginnend in den ersten Lebensmonaten (Median 3 Monate) treten allgemeine klinische (Gedeihstörung und Fütterungsschwierigkeiten), neurologische (ins-besondere Entwicklungsverzögerung oder -störung, kognitive Beeinträchtigung, muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Mikrozephalie), ophthalmologische (Nystagmus, verminderte Sehschärfe) und nephrologische Symptome (gelegentlich atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom) sowie hämatologische und vaskuläre Erkrankungen (makrozytäre Anämie, thromboembolische Ereignisse) auf (Huemer und Baumgartner 2019, Huemer et al. 2017; Huemer et al. 2015b). Die Homocystinurien sind seltene, zum Teil sehr seltene Erkrankungen. Trotzdem haben sie eine hohe medizinische Relevanz und sind gut spezifisch behandelbar. Sie gehen mit gravierenden Entwicklungsstörungen, ophthalmologischen Erkrankungen und vaskulären Ereignissen einher, die durch eine frühe Therapie deutlich abgemindert bzw. vermieden werden können. Insbesondere profitieren mildere Verlaufsformen, die erst mit steigendem Alter vaskuläre Symptome (z. B. Schlaganfälle) entwickeln und auf eine Vitamintherapie ansprechen. Oft heilen die Krankheitsmanifestationen nicht vollständig aus und haben bleibende Schäden zur Folge. Diese könnten durch die

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	frühe Diagnose und Therapie vermieden werden (Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021, Huemer et al. 2015a, Huemer und Baumgartner 2019, Huemer et al. 2017).
DGNS	Die „Klassische Homocystinurie“ beruht auf einem Defekt des Enzyms Cystathionin-β-Synthase. Hier unterscheidet man die Nicht-Vitamin B6 responsiven Formen (Inzidenz ca 1 : 350:000, Ayme and Hivert) und die Vitamin-B6-responsiven Formen (möglicherweise die Hälfte aller CBD-Def.) Spontanverlauf: Thromboembolische Ereignisse, Fehlsichtigkeit, Linsendislokation, Retardierung der geistigen Entwicklung, Osteoporose Variabel bis asymptomatisch bei B6-reponsiven Formen

2. Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch- wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Homocystinurien zeigen in der Regel innerhalb der ersten Lebensmonate und -jahre erste klinische Symptome. Folgende Alter bei ersten Symptomen sind beschrieben: CBS-Mangel: Median 4,2–4,4 Jahre (Vitamin-B₆-non-responsive Formen) bzw. 7,4–8,4 Jahre (partiell Vitamin-B₆-responsive Formen) und 13,2 Jahre (voll Vitamin-B₆-responsive Formen) (Mütze et al. 2022, Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021). MTHFR-Mangel: Median 1,0–2,4 Lebensmonate (Yverneau et al. 2022, Mütze et al. 2022, Huemer et al. 2017). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Median 3 Lebensmonate (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2015b, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019). Bei allen Erkrankungen besteht durch das NGS die Möglichkeit einer frühen Diagnose bereits in einer asymptomatischen oder frühsymptomatischen Phase. Für alle Homocystinurien sind bei frühzeitiger Therapie deutlich bessere Langzeitentwicklungen – oft alters-entsprechende Entwicklungen – im Vergleich zum natürlichen

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Verlauf beschrieben (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019, Morris et al. 2017, Yverneau et al. 2022).
DGNS	Klassische Homocystinurie: ja

3. Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Ja, ein Screening auf Homocystinurien ist zu befürworten, da diese Erkrankungen bei Einführung eines Screenings auf Vitamin-B ₁₂ -Mangel in einem gemeinsamen Algorithmus mit guter Praktikabilität bei geringen Zusatzkosten gescreent werden können (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020). Damit wird eine frühe Identifizierung von Kindern ermöglicht, die unentdeckt ein großes Entwicklungsrisiko haben, das durch die frühe Identifizierung verhindert oder zumindest abgemildert werden kann. Ophthalmologische und vaskuläre Symptome sind unter leitliniengerechter Therapie meist vermeidbar. Die Geburtsprävalenz der Homocystinurien liegt je nach Erkrankung/ Studie bei 1:1.800 (in Katar) bis 1:900.000 (Morris et al. 2017), in der Heidelberger Kohorte bei 1:500.000 (NGS 2025; Schnabel/Mütze et al. 2023, in Vorbereitung) für den CBS-Mangel, bei 1:180.000 für den MTHFR-Mangel (NGS 2025; Schnabel/ Mütze et al. 2023, in Vorbereitung) und schätzungs-weise bei < 1:500.000–1.000.000 für die CbID-Hcy-, CbIE- und CbIG-Defekte.
DGNS	Klassische Homocystinurie (CBS-Mangel): Ein Screening für diese Krankheit sollte eingeführt werden, da die frühzeitige Behandlung die o.g. Krankheitsfolgen mit hoher Wahrscheinlichkeit verhindern kann. Zu beachten ist, dass unter Umständen die häufigeren, Vitamin-B6-responsiven Fälle, nicht zuverlässig erkannt werden.

B. Population

4. In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Die Homocystinurien werden derzeit ohne NGS erst deutlich nach Auftreten der ersten klinischen Symptome diagnostiziert. Im Median in folgendem Alter: CBS-Mangel: Median 6,0–7,0 Jahre (Vitamin-B₆-non-responsive Formen) bzw. 10,0–14,0 Jahre (partiell Vitamin-B₆-responsive Formen) und 21,5 Jahre (voll Vitamin-B₆-responsive Formen (Mütze et al. 2022, Kožich et al. 2021). MTHFR-Mangel: Median 1,0–8,4 Lebensmonate (Yverneau et al. 2022, Mütze et al. 2022, Huemer et al. 2017). CbID-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Median 3 Lebensmonate (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2015b, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019).
DGNS	Klassische Homocystinurie (CBS-Mangel): Einige Monate bis Jahre

5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Die „<i>diagnostic delay</i>“, die Zeit, die zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung vergeht, ist bei Homocystinurien abhängig von der Einzelkrankheit und der Schwere des Verlaufes. Im Median beträgt sie: CBS-Mangel: 0,5–1,6 Jahre (Vitamin-B₆-non-responsive Formen) bzw. 1,5–2,4 Jahre (partiell Vitamin-B₆-responsive Formen) und 5,1 Jahre (voll Vitamin-B₆-responsive Formen (Mütze et al. 2022, Kožich et al. 2021). MTHFR-Mangel: Median 4 Tage–1 Lebensmonat (Yverneau et al. 2022, Mütze et al. 2022, Huemer et al. 2017). CbID-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Drei Lebensmonate (Huemer et al. 2015b, Huemer und Baumgartner 2019).
DGNS	Klassische Homocystinurie (CBS-Mangel):

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Symptom -Diagnose: Wochen bis Jahre Diagnose-Therapie: Tag(e)

6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es sind keine Besonderheiten für Frühgeborene berichtet.
DGNS	<i>[keine Angabe]</i>

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

C. Intervention

7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Das NGS auf Homocystinurien verfolgt das Ziel, die Erkrankungen vor Auftreten der ersten Symptome zu identifizieren und damit eine frühe symptomatische Therapie zu ermöglichen, die Mortalität und die Morbidität zu senken und die Patienten vor hämatologischen und thromboembolischen Ereignissen zu schützen sowie die neurologischen Symptome und die Entwicklungsstörung zu verhindern oder zumindest deutlich abzumindern.
DGNS	Klassische Homocystinurie (CBS-Mangel): Vermeidung/Verzögerung des Auftretens der o.g. Komplikationen um Jahrzehnte

8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Kinder mit Homocystinurien werden durch das NGS früher, bereits in asymptomatischem Status, identifiziert und einer symptomatischen Therapie zugeführt. Dies hat für die verschiedenen Formen folgende Effekte auf den Verlauf der Erkrankung, das Überleben und die Prognose: CBS-Mangel: Daten aus einer katarischen Studie (Al-Dewik et al. 2019) mit 131 Patienten mit CBS-Mangel (Vitamin-B₆-non-responsiv) zeigten für gescreente Patienten (N = 44) signifikant weniger okuläre Symptome und in der Zusammenschau weniger bzw. wesentlich milder ausgeprägte Entwicklungsstörungen, weniger bzw. mildere Verhaltensauffälligkeiten sowie weniger Skelett-veränderungen als in der symptomatisch diagnostizierten Gruppe (N = 69) – zudem im Kontrast zu diesen einen im Median normalen IQ. Damit haben gescreente Patienten eine deutlich gebesserte Prognose. In der NGS- und auch in der Familienscreening-Gruppe (N = 13) verstarb kein Patient. Eine Reduktion der Mortalität konnten diese Daten aufgrund der kleinen Fallzahlen und niedrigen Mortalität auch in der symptomatisch diagnostizierten Kohorte jedoch nicht belegen. Die katarischen Daten zum CBS-Mangel sind von besonderer Bedeutung, da sie aufgrund der genetischen Homogenität des CBS-Mangels in der

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	katarischen Bevölkerung eine außerordentlich gute Vergleichbarkeit der symptomatischen und durch das NGS identifizierten Kohorte für eine sehr seltene Erkrankung erlauben. Insbesondere die frühe symptomatische Therapie des partiell und voll Vitamin-B₆-responsiven CBS-Mangels zeigen eine deutliche Reduktion der klinischen Symptomatik und erlauben die Vermeidung okulärer und vaskulärer Symptome sowie eine weitgehend uneingeschränkte Entwicklung (Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021). Wiederum haben gescreente Patienten eine deutlich gebesserte Prognose. Valide Daten zur möglichen Reduktion der Mortalität im Vergleich zu symptomatisch Diagnostizierten liegen nicht vor. MTHFR-Mangel: Die präsymptomatische Therapie selbst der schweren neonatalen Verlaufsform des MTHFR-Mangels, nach Identifizierung im Rahmen eines Familienscreenings bei betroffenem älteren Geschwister (N = 9), und damit die frühe Therapie zeigte sich hoch protektiv hinsichtlich der Schwere des klinischen Verlaufs bei dieser Erkrankung (Yverneau et al. 2022). Dieser Effekt ist auch für alle anderen Schweregrade des MTHFR-Mangels zu erwarten (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019). Damit haben gescreente Patienten eine deutlich verbesserte Prognose. Obwohl es in Arbeiten zum natürlichen Verlauf des MTHFR-Mangels Berichte über neonatal und später verstorbene MTHFR-Mangel-Patienten gibt (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer et Baumgartner 2019), liegen aufgrund der kleinen NGS-Kohorten keine validen Daten zur möglichen Reduktion der Mortalität vor. CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Für diese Erkrankungsgruppe liegen keine validen Daten einer NGS-Kohorte vor. Allerdings zeigen die Patienten ein deutliches klinisches Ansprechen auf die symptomatische Therapie hinsichtlich der Mortalität und nichtneurologischen Morbidität (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019). Aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung ist – auch bei fehlenden validen Daten – realistisch anzunehmen, dass eine möglichst früh begonnene Therapie mit einem besseren Outcome assoziiert ist.
DGNS	Siehe 7.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Diese Frage wurde bereits bei Frage 8 mitbeantwortet.
DGNS	Bei den Vitamin-B6-responsiven Formen ist bei frühzeitiger Behandlung eine völlige Normalisierung der Homocysteinkonzentration erreichbar.

10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf Homocystinurien sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Abnahme-zeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren sind die Parameter Methionin und Methionin-Phenylalanin-Ratio (cut-off high 89 Percentile: 0,56) für CBS-Mangel und cut-off low (5 Percentile: 0,26) für die übrigen Homocystinurien) die Primärparameter, die initial gemessen werden. Bei auffälligen Befunden folgt die Bestimmung von Homocystein (Hcy) aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020). Die Reproduzierbarkeit (Inter-day-Präzision) liegt für den 1st-Tier-Parameter Methionin bei 11,4 % (Cut-off low 5 Percentile: 11 µM). Für den 2nd-Tier-Parameter Hcy liegen die Reproduzierbarkeiten wie folgt: Inter-day-Präzision zwischen 13 und 19 CV%, Cut-off: 12 µM und die Intra-day-Präzision zwischen 9,3 und 13 CV%.
DGNS	Klassische Homocystinurie (CBS-Mangel): Screening mit dem etablierten Screening 2-3. Lebenstag. Quantifizierung von Methionin mit FIA-ESI-Tandem MS

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Cut-off Primäranalyse: Methioninkonzentration, z.B. 2,35 Multiple of the mean, MoM und/oder hohe Ratio z.B. Met/Phe 1,95 MoM, Keller 2019, oder P90 Met/Phe, Okun, nicht-B6 responsiv). Second-Tier-Strategie zur Vermeidung hoher Raten falsch positiver Befunde: Bestimmung von Homocystein/Methylmalonsäure aus der Screeningkarte.

11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Folgende mögliche (negative) Folgen sind zu diskutieren: Falsch-positive/-negative Befunde: Das NGS auf CBS-Mangel mit nur einem Primärparameter (Methionin) zeigte nach Anpassung des Cut-offs zur Vermeidung von falsch-negativen eine hohe falsch-positive Rate von 0,03 % (3 in 10.000) bei einer Prävalenz der Erkrankung von etwa 1:200.000 (Peterschmitt et al. 1999). Die Autoren berichten zudem von Werten unter dem Cut-off, falls das Screening am ersten oder zweiten Lebenstag (vor der in Deutschland vorgegebenen Abnahmezeit) abgenommen wurde. Ähnliche hohe falsch-positive Raten liegen für das Screening in Kuwait vor (Alsharhan et al. 2021). In einem kombinierten Algorithmus unter Einbeziehung der Methionin-Phenylalanin-Ratio konnte dort der positive prädiktive Wert von 1,2 % auf 3,4 % gesteigert werden. NGS-Algorithmen auf CBS-Mangel mit Nutzung von 2ntier-Strategien in Katar zeigten hingegen bei 100%iger Sensitivität eine deutlich höhere Spezifität (nahe 100 %) für die katarische Kohorte mit hoher Geburtsprävalenz für den CBS-Mangel (Okun et al. 2017). Für den MTHFR-Mangel und die CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekte liegen hierzu keine validen Daten vor. Das Heidelberger Pilotscreening NGS 2025 findet bei den seit 2016 bislang 564.000 gescreenten Neugeborenen (Stand Dezember 2022) folgende falsch-positiven Raten: – CBS-Mangel: 0,009 % (etwa 1:11.000 gescreente Kinder).

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	– Isolierte Remethylierungsstörungen (MTFHR-Mangel und CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekte): 0,008 % (etwa 1:13.000 gescreente Kinder). Aufgrund der seltenen Prävalenz der Erkrankungen in Mitteleuropa ist damit der positive prädiktive Wert „nur“ bei 7 % (CBS-Mangel) bzw. 2 % (Isolierte Remethylierungsstörungen) allerdings finden sich in den nicht bestätigten Fällen eine hohe Anzahl an anderen Diagnosen des kombinierten Screening-Algorithmus auf Vitamin-B₁₂-Mangel, Propionazidurie, Methylmalonazidurien und Homo-cystinurien, sodass der positive prädiktive Wert für den gesamten Screening-Algorithmus bei etwa 0,41 liegt, d. h. in 41 % der im NGS positiven Neugeborenen bestätigt sich eine der im kombinierten Algorithmus gescreenten Zielerkrankungen. Bisher liegen im Heidelberger NGS-Zentrum keine Meldungen von falsch-negativen Befunden vor. In der Studie über die Langzeitergebnisse des Screenings in Katar sind keine falsch-negativen Befunde aufgeführt (Al-Dewik et al. 2019). Nicht-intendierte Befunde: Nicht-intendierte Befunde sind nicht zu erwarten. Belastungen der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde: Die Belastungen der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund sind gegeben. Die initiale Konfirmationsdiagnostik kann, wenn das Kind asymptomatisch ist, niederschwellig beim Kinderarzt oder in der heimatnahen Kinderklinik durchgeführt werden. Sie differenziert sicher zwischen betroffenen und nicht betroffenen Kindern. Die bestätigten Fälle müssen zur weiteren Diagnosesicherung, strukturierten Aufklärung sowie direkten Einleitung einer spezifischen Therapie in einem spezialisierten pädiatrischen Stoffwechselzentrum angebunden werden und profitieren von dieser Therapie. Falsch-positive benötigen keine weiteren Kontrollen. Andere diagnostizierte Erkrankungen: Der Algorithmus für das NGS auf Homocystinurien identifiziert aufgrund der gleichen Biomarker (Methionin, Methionin-Phenylalanin-Ratio) einschließlich des 2nd Tier (Homocystein und Methylmalonsäure [MMA]) im NGS auch Kinder mit Vitamin-B₁₂-Mangel und kombinierten Remethylierungsstörungen (Cobalamin [Cbl]C-, CblD-, CblF-, CblJ-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt). Ein Screening ist daher primär in Form eines gemeinsamen NGS-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) für Vitamin-B₁₂-Mangel, Propionazidämie, Methylmalonazidurien und Homocystinurien sinnvoll.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Abklärungsdiagnostik: Die Konfirmationsdiagnostik besteht aus einer ein-zeitigen Abnahme von Blut und Urin sowie bei dann wiederum auffälligen Befunden in der nachfolgenden molekular-genetischen Sicherung. Als Risiken und negative Folgen ist neben der leichten Verletzung durch die Blutentnahme eine Verunsicherung der Familie möglich. Allerdings sind das Risiko und der Aufwand für die Familien als gering einzuschätzen, und in der Abwägung wiegt der Nutzen des Screenings und der Konfirmation für die richtig positiv gescreenten Kinder bei Weitem.
DGNS	Falsch negative Befunde: zu erwarten für Vitamin-B6-responsive Formen Falsch positive Befunde: minimiert durch 2nd-tier Analytik Nicht intendierte Befunde: Methioninadenosyltransferase I/III Mangel wird durch 2nd Analyse vermutlich ausgeschlossen. Belastung der Eltern: Unterscheidet sich nicht von anderen Screeningkrankheiten. Andere Diagnostizierte Erkrankungen: Methioninadenosyltransferase I/III Mangel wird durch 2nd Analyse vermutlich ausgeschlossen. Abklärungsdiagnostik: Verfügbar. Bestimmung Homocystein/Methionin, Genetik

12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Homocystinurien sind alle rezessiv vererbt, d. h. beide Eltern sind Anlageträger. Anlageträger selbst sind aufgrund der Enzymaktivität der gesunden Anlage biochemisch und klinisch nicht auffällig.
DGNS	Ohne Anwendung molekulargenetischer Verfahren im Screening werden mit hoher Wahrscheinlichkeit keine Überträger identifiziert.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Eltern des Kindes haben nach der Kinderrichtlinie das Recht, das NGS abzulehnen. Es gibt bei den Homocystinurien keinerlei medizinische Notwendigkeit, die Eltern zu untersuchen.
DGNS	siehe 12.

D. Bisheriger Standard/ alternative Interventionen

14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die Homocystinurien liegen internationale Leitlinien zur Diagnostik und Therapie vor (Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017). Homocystinurien werden bisher durch eine biochemische Diagnostik – Bestimmung des Homocysteins im Plasma oder Serum sowie zusätzlich der Aminosäuren im Plasma (Methionin) und zur Abgrenzung zu den kombinierten Remethylierungsstörungen und dem Vitamin-B ₁₂ -Mangel der MMA im Urin und/oder Plasma – sowie die nachfolgende molekulargenetische Konfirmation diagnostiziert (Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019, Kožich et al. 2021). Beim CBS-Mangel ist zur Klassifizierung der therapeutisch relevanten Vitamin-B ₆ -Responsivität ein Vitamin-B ₆ -Test empfohlen (Morris et al. 2017).
DGNS	Biochemische Diagnostik bei symptomatisch auffälligen Personen

15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die Homocystinurien liegen internationale Guidelines zur Diagnostik und Therapie vor (Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017). Folgende symptomatisch-therapeutische Maßnahmen sind empfohlen und stehen für die Behandlung zur Verfügung:

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	CBS-Mangel: Bei Vitamin-B₆-Responsivität Vitamin B₆ p.o. und Folsäure p.o.; bei Nichtansprechen oder Vitamin-B₆-Teilresponsivität zusätzlich Methionin-restriktive Diät, Betain p.o. und ggf. Vitamin-B₁₂-Supplementation (Morris et al. 2017). MTHFR-Mangel: Hydroxycobalamin (OH-Vitamin B₁₂) parenteral (i.m.) und Betain p.o. Bislang ohne bewiesene Evidenz zu erwägen: Folsäure- oder 5-Methylfolat-Gabe p.o., L-Carnitin-Supplementation p.o. und, bei fortbestehendem Mangel, eine Supplementation von Methionin (Huemer et al. 2017). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: OH-Vitamin B₁₂ parenteral (i.m.), Betain p.o. und Folsäure p.o. (Huemer et al. 2017). Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse (Immobilität oder mögliche Dehydratation, z. B. bei Fieber) gelten.
DGNS	Vitamingaben (B6-responsive Formen, Folsäure, B12) Medizinische Ernährungstherapie Medikamentöse Therapie (Betain)

16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es gibt keine Berichte über nicht-intendierte Befunde.
DGNS	n.a.

- 17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.**

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die diagnostische Abklärung der Homocystinurien beginnt mit der Bestimmung des Homocysteins im Plasma oder Serum. Ist dieses erhöht, ist die differentialdiagnostische Abklärung komplex. In der Leitlinie (Huemer et al. 2017) sowie in einem Review zu Cobalamin (Vitamin B₁₂)-assoziierten Erkrankungen, die die Homocystinurien, isolierten und kombinieren Remethylierungsstörungen und den Vitamin-B₁₂-Mangel zusammenfasst (Huemer und Baumgartner 2019) ist der diagnostische Algorithmus ausgehend vom erhöhten Homocystein dargestellt. Für die Homocystinurien sind die im Folgenden aufgeführten Parameter relevant. Die Normbereiche (NB) variieren je nach Alter und Labor etwas. In Klammern sind die Normbereiche des Heidelberger Stoffwechsel- und Zentrallabors angegeben: – Homocystein [Plasma/Serum; NB 2–14 µmol/l], – Methionin [Plasma; NB 15–35 µmol/l], – Vitamin B₁₂ [Serum; NB 160–670 pmol/l], – Folsäure [Serum; NB 4,5–21 nmol/l], – MMA [Plasma; NB < 0,26 µmol/l], – MMA [Urin; NB < 10 mmol/mol Crea), – molekulargenetische Diagnostik. Ein CBS-Mangel besteht: – bei einem deutlich erhöhten Homocystein (meist >> 50–100 µmol/l) und – einem deutlich erhöhten Methionin im Plasma (meist >> 100 µmol/l) und – nachfolgender positiver molekulargenetischer Diagnostik. Ein isolierter Remethylierungsdefekt (MTHFR-Mangel oder CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekte) besteht: – bei einem deutlich erhöhten Homocystein (meist >> 50–100 µmol/l) und – normaler MMA im Urin/Plasma und – einem normalen oder verminderten Methionin im Plasma und – nachfolgender positiver molekulargenetischer Diagnostik. Die Befunde sollten durch einen in der Befundung metabolischer Spezialuntersuchungen erfahrenen Arzt (Metabolisches Zentrum) evaluiert werden, und die Betreuung der Patienten sollte in einem auf angeborene Stoffwechselerkrankungen spezialisieren pädiatrischen Zentrum erfolgen.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
DGNS	Aminosäuren im Plasma: altersspezifische Referenzwerte t-Homocystein im Serum: altersspezifische Referenzwerte, z.T. Methodenabhängig, Bestimmung mit HPLC oder LC-MS/MS

18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die dargestellten diagnostischen Verfahren entstammen den internationalen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie bei Homocystinurien und Remethylierungsdefekten (Morris et al. 2017, Huemer et al. 2017) und können somit als aktueller Goldstandard gelten.
DGNS	Methoden für Met im TB und HCys im Serum sind als CE-IVD erhältlich

E. Outcomes

19. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf Homocystinurien ermöglicht eine Identifizierung der Kinder bereits in einem asymptomatischen Status (selten früh symptomatisch bei neonatalen Verlaufsformen). So können die Kinder früh einer spezifischen symptomatischen Therapie und der regelmäßigen interdisziplinären Betreuung in einem spezialisierten metabolischen Zentrum zugeführt werden. Dies verhindert oder mildert die Schwere des klinischen Verlaufs und die Morbidität, und vermeidet insbesondere vaskuläre und okuläre Symptome (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017, Al-Dewik et al. 2019, Kožich et al. 2021). Daten zur Reduktion der Mortalität oder der Lebensqualität liegen bislang nicht strukturiert vor. Zusätzlich profitieren die Familien der gefundenen Kinder von der frühen Identifizierung durch die Reduktion der Belastung durch eine lange „diagnostic delay“.
DGNS	Thromboembolische Ereignisse: verhindert Geistige Entwicklung: Normal

20. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Da für Kinder mit Homocystinurien Entwicklungsrückschritte, schwere neurologische Symptome wie muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Myelinisierungsstörungen, ophthalmologische und hämatologische Veränderung und thromboembolische Ereignisse berichtet sind, sind folgende Endpunkte sinnvoll: – Anamnese: Erreichen der Meilensteine der Entwicklung, Auftreten neurologischer Ereignisse (z. B. Krampfanfälle), Auftreten von thromboembolischen Ereignissen. – Körperliche Untersuchung und Erhebung der anthropometrischen Daten. – Neurologische Untersuchung: Auffälligkeiten? Insbesondere Hinweise auf muskuläre Hypotonie.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	– Augenärztliche Untersuchungen – Entwicklungspsychologische Testungen (z. B. Denver-Entwicklungsskalen, Wechsler-Testungen).
DGNS	Siehe E-HOD Register Thromboembolische Ereignisse Intellektuelle Entwicklung QoL Fragebögen

F. Wirtschaftlichkeit

21. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund des analytischen Setups ist die Einzelbetrachtung der Homocystinurien isoliert ohne die im Two-Tier-Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) ebenfalls integrierten möglichen Zielerkrankungen neonataler Vitamin-B₁₂-Mangel, Propionazidämie und Methylmalonazidurien nicht möglich. Diese Einschätzung wird auch von anderen Screening-Pilotprojekten geteilt (Pajares et al. 2021). Die Kosten der Nutzung dieses kombinierten Algorithmus auf Vitamin-B₁₂-Mangel, Homocystinurien, Propionazidämie und Methylmalonazidurien (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) belaufen sich auf 11,00 € pro Probe.
DGNS	Primärscreening: FIA-MS/MS Methionin, keine zusätzlichen Kosten. Analytik tHcy Keller et al. „tHcy analysis in DBS (approximately €30.90 per analysis) according to the reimbursement rate (including instrument depreciation and labour) published in the directive of the Ministry of Health of the Czech Republic on the reimbursement of healthcare procedures for 2017(https://www.mzcr.cz/dokumenty/vyhlasaka-c/2016_13142_999_3.html).“

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

G. QS-Maßnahmen

22. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja, bezogen auf die Prävalenz der Krankheiten sind genügend spezialisierte Stoffwechselzentren (Labore wie auch Behandlungszentren) in Deutschland vorhanden, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen und um die Patienten langfristig kompetent zu betreuen.
DGNS	Screeningeinrichtungen nach technischer Aufrüstung vorhanden Behandlungszentren vorhanden

23. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für den hier eingesetzten 1st-Tier und den 2nd-Tier kommen Vorgaben in Betracht, die allgemein für säulenbasierte LC-MS/MS-basierte Methoden gelten, d. h. ISO 15189, RiliBÄK, Eurachem; Validierung eines Inhouse-Verfahrens; Akkreditierung nach DIN/EN/ISO 15189, MTA, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Stoffwechsel-spezialist.
DGNS	Entsprechen denen des bisherigen Neugeborenencreenings (Durch DaKKS-Akkreditierung und RILIBÄK vorgegeben)

24. Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf Homocystinurien sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Die veröffentlichten Studien

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	belegen, dass eine Frühdiagnose und frühe Behandlung die Symptomatik der Homocystinurie abmildern oder verhindern und damit die Morbidität dramatisch verbessern können. Abnahmezeitraum, -technik sowie Proben-behandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren sind die geeigneten Parameter Methionin und die Methionin-Phenylalanin-Ratio. Bei auffälligen Befunden folgt die Bestimmung von Homocystein aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020).
DGNS	Redundant, siehe oben Testzeitpunkt 2-3 LT, ab 36 Lebensstunde möglich Folgediagnostik und Therapieeinleitung nicht zeitkritisch (mehrere Tage sind kein Problem)

H. Sonstige Aspekte

25. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein LC-MS/MS-System für die säulenbasierte Analytik des Homocysteins sollte eine Sensitivität besitzen, die in der Größenordnung eines Geräts für das Primärscreening liegt. Es sollte aber ein separates Tandemmassenspektrometer für das Homocystinurie-Screening vorhanden sein, da es durch diese Messungen für die Bestimmung anderer Analyten nicht mehr sensitiv genug ist bzw. die Wartungszyklen dann deutlich höher liegen als bei anderen Massenspektrometern.
DGNS	Ausreichende Kapazität: Tandem-MS-Geräte, Personal

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

26. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf Homocystinurien ist im kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) möglich und praktikabel. Zur Bestätigungsdiagnostik liegen internationale standardisierte Empfehlungen vor (Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019). Für die symptomatische Therapie der Unterformen liegen internationale Leitlinien vor (Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017). In der Kombination der frühen Identifizierung durch das NGS, der Abklärungsdiagnostik und der standardisierten Therapie ist für die betroffenen Menschen eine Verminderung bis hin zur Vermeidung der klinischen Symptomatik möglich (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017, Al-Dewik et al. 2019, Kožich et al. 2021).
DGNS	[keine Angabe]

27. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja. Es gibt derzeit sechs laufende Studien in Deutschland: 1–3: Es gibt an den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg NGS-Pilotprojekte, die auch das Screening auf Homocystinurien erfassen. Eine gemeinsame Publikation der Ergebnisse dieser Pilotpanel (Ergebnisse bis 2020) wird in 2023 erwartet. Zudem ist eine Fallsammlung der in Heidelberg im NGS-Pilotpanel identifizierten und konfirmierten Kinder in Vorbereitung und wird zeitnah publiziert (Schnabel/Mütze 2023, in Vorbereitung). 4: Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen (NGS 2025, Studienleiter Prof. Kölker), die auch die Erkrankungen des Pilotpanels einschließt. Eine Auswertung der Entwicklung der Kinder nach Identifizierung im Pilotpanel befindet sich gerade in der statistischen Auswertung und wird zeitnah publiziert (Reischl-Hajiabadi/Mütze und Kölker 2023, in Vorbereitung).

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	5, 6: Zusätzlich gibt es zwei bedeutende europäisch initiierte internationale Beobachtungsstudien mit Beteiligung vieler deutscher Stoffwechselzentren: – European Registry and Network for Homo-cystinurias and Methylation Defects (E-HOD; https://e-hod.org; PI: Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Universität Heidelberg): Diese inter-nationale Beobachtungsstudie umfasst bereits 762 Patienten mit Homocystinurien und Remethylierungsdefekten (Stand Januar 2023). Aus der E-HOD-Forschungsgruppe sind in diesem Feld bedeutende Arbeiten hervorgegangen, die auch in dieser Stellungnahme zitiert wurden, u. a. Huemer et al. 2015, Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021, Mütze et al. 2022, Yverneau et al. 2022. Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders (U-IMD; https://u-imd.org; Koordinator: Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Universität Heidelberg): Diese internationale Beobachtungsstudie ist das Patientenregister des Europäischen Referenznetzwerkes für angeborenene Stoffwechselerkrankungen (MetabERN; https://metab.ern-net.eu/) und umfasst alle angeborenen Stoffwechsel-erkrankungen. Bislang sind 2837 Patienten eingeschlossen (Stand Januar 2023).
DGNS	Ja (Heidelberg, München)

28. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Zusammengefasst ist das Screening auf Homocystinurien sehr gut in das biochemisch basierte NGS zu integrieren. Die vorhandenen Algorithmen erlauben eine hohe Sensitivität und Spezifität auch bei den sehr seltenen Varianten. Die Gruppe dieser Erkrankungen sollte immer gemeinsam mit den weiteren Zielerkrankungen neonataler Vitamin-B₁₂-Mangel, Propionazidämie und Methylmalonazidurien erfasst werden. Patienten mit all diesen Erkrankungen werden bei einem Screening gleichermaßen erfasst, sodass ein Ausblenden der Diagnosen in der Phase der Screeninguntersuchung gar nicht möglich ist. Auch die Kosten verändern sich nicht. Schließlich sind alle erfassten Erkrankungen bzw. Diagnosen lebensentscheidend und nach einer frühen Diagnostik im NGS durch Therapien positiv beeinflussbar bzw. sogar vermeidbar. Die

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Gesamthäufigkeit der so gefundenen Erkrankungen beträgt nach den Ergebnissen des Heidelberger Screeningprojektes NGS 2025 1:3.377 Neugeborene.
DGNS	<i>[keine Angabe]</i>

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

IV. Literaturlisten

a. Literaturliste von DGKJ

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Al-Dewik N; Ali A; Mahmoud Y; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Al-Mureikhi M; Al-Mesaifri F; Musa S; El-Akouri K; Almulla M; Al Saadi R; Nasrallah GK; Samara M; Abdoh G; Rifai HA; Häberle J; Thöny B; Kruger W; Blom HJ; Ben-Omran T
	TI:	Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population
	SO:	J Inherit Metab Dis / 42/5 (818-830) / 2019
2	AU:	Alsharhan H; Ahmed AA; Ali NM; Alahmad A; Albash B; Elshafie RM; Alkanderi S; Elkazzaz UM; Cyril PX; Abdelrahman RM; Elmonairy AA; Ibrahim SM; Elfeky YME; Sadik DI; Al-Enezi SD; Salloum AM; Girish Y; Al-Ali M; Ramadan DG; Alsafi R; Al-Rushood M; Bastaki L
	TI:	Early Diagnosis of Classic Homocystinuria in Kuwait through Newborn Screening: A 6-Year Experience
	SO:	Int J Neonatal Screen / 7/3 (56) / 2021
3	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
4	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
5	AU:	Huemer M; Baumgartner MR
	TI:	The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways
	SO:	J Inherit Metab Dis / 42/4 (686-705) / 2019
6	AU:	Huemer M; Bürer C; Ješina P; Kožich V; Landolt MA; Suormala T; Fowler B; Augoustides-Savvopoulou P; Blair E; Brennerova K; Broomfield A; De Meirleir L; Gökçay G; Hennermann J; Jardine P; Koch J; Lorenzl S; Lotz-Havla AS; Noss J; Parini R; Peters H; Plecko B; Ramos FJ; Schlune A; Tsiakas K; Zerjav Tansek M; Baumgartner MR.
	TI:	Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cblE or cblG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data.
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/5 (957-67) / 2015 b

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
7	AU:	Huemer M; Diodato D; Schwahn B; Schiff M; Bandeira A; Benoist JF; Burlina A; Cerone R; Couce ML; Garcia-Cazorla A; la Marca G; Pasquini E; Vilarinho L; Weisfeld-Adams JD; Kožich V; Blom H; Baumgartner MR; Dionisi-Vici C
	TI:	Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 40/1 (21-48) / 2017
8	AU:	Huemer M; Kožich V; Rinaldo P; Baumgartner MR; Merinero B; Pasquini E; Ribes A; Blom HJ
	TI:	Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1007-1019) / 2015 a
9	AU:	Kožich V; Sokolová J; Morris AAM; Pavlíková M; Gleich F; Kölker S; Krijt J; Dionisi-Vici C; Baumgartner MR; Blom HJ; Huemer M; E-HOD consortium
	TI:	Cystathionine β -synthase deficiency in the E-HOD registry-part I: pyridoxine responsiveness as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (677-692) / 2021
10	AU:	Morris AA; Kožich V; Santra S; Andria G; Ben-Omran TI; Chakrapani AB; Crushell E; Henderson MJ; Hochuli M; Huemer M; Janssen MC; Maillot F; Mayne PD; McNulty J; Morrison TM; Ogier H; O'Sullivan S; Pavlíková M; de Almeida IT; Terry A; Yap S; Blom HJ; Chapman KA
	TI:	Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 40/1 (49-74) / 2017
11	AU:	Mütze U; Gleich F; Garbade SF; Plisson C; Aldámiz-Echevarría L; Arrieta F; Ballhausen D; Zielonka M; Petković Ramadža D; Baumgartner MR; Cano A; García Jiménez MC; Dionisi-Vici C; Ješina P; Blom HJ; Couce ML; Meavilla Olivas S; Mention K; Mochel F; Morris AAM; Mundy H; Redonnet-Vernhet I; Santra S; Schiff M; Servais A; Vitoria I; Huemer M; Kožich V; Kölker S
	TI:	Postauthorization safety study of betaine anhydrous.
	SO:	J Inherit Metab Dis / 45/4 (719-733) / 2022
12	AU:	Okun JG; Gan-Schreier H; Ben-Omran T; Schmidt KV; fang-Hoffmann J; Gramer G; Abdoh G; Shahbeck N; Al Rifai H; Al Khal AL; Haege G; Chian CC; Kasper DC; Wilcken B; Burgard P; Hoffmann GF
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B6 Non-responsive Classical Homocystinuria: Systematical Evaluation of a Two-Tier Strategy
	SO:	JIMD reports / 32 (87-94) / 2017
13	AU:	Pajares S; Arranz JA; Ormazabal A; Del Toro M; García-Cazorla Á; Navarro-Sastre A; López RM; Meavilla SM; de Los Santos MM; García-Volpe C; de Aledo-Castillo JMG; Argudo A; Marín JL; Carnicer C; Artuch R; Tort F; Gort L; Fernández R; García-Villoria J; Ribes A

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B12 related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 16/1 (195) / 2021
	AU:	Peterschmitt MJ; Simmons JR; Levy HL
	TI:	Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria
	SO:	N Engl J Med / 341/21 (1572-6) / 1999
14	AU:	Yverneau M; Leroux S; Imbard A; Gleich F; Arion A; Moreau C; Nassogne MC; Szymanowski M; Tardieu M; Touati G; Bueno M; Chapman KA; Chien YH; Huemer M; Ješina P; Janssen MCH; Kölker S; Kožich V; Lavigne C; Lund AM; Mochel F; Morris A; Pons MR; Porras-Hurtado GL; Benoist JF; Damaj L; Schiff M; E-HOD Consortium.
	TI:	Influence of early identification and therapy on long-term outcomes in early-onset MTHFR deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 45/4 (848-861) / 2022
	AU:	Peterschmitt MJ; Simmons JR; Levy HL
	TI:	Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria
	SO:	N Engl J Med / 341/21 (1572-6) / 1999

b. Literaturliste von DGNS

Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice
Journal of Inherited Metabolic Disease Volume 42, Issue 1 p. 128-139/ /

Newborn Screening for Vitamin B6 Non-responsive Classical Homocystinuria: Systematical
Evaluation of a Two-Tier Strategy JIMD Rep. 2017; 32: 87–94.

Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and
proposed guidelines J Inherit Metab Dis (2015) 38:1007–1019

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening – *in Bezug zur Zielkrankheit Propionazidämie*

Stand: 24. Februar 2023

Inhalt

I.	Eingegangene Einschätzungen	4
II.	Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Propionazidämie	5
A	Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung	6
1.	Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz der Propionazidämie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.....	6
2.	Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?	7
3.	Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.	8
B.	Population	8
4.	In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?	8
5.	Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?	9

6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?	9
<i>C. Intervention</i>	<i>9</i>
7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?.....	9
8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?.....	10
9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?.....	10
10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.	11
11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?	11
12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?.....	13
13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?.....	13
<i>D. Bisheriger Standard/ alternative Interventionen</i>	<i>13</i>
14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?.....	13
15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	14
16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?	14
17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.	14
18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?.....	15
<i>E. Outcomes.....</i>	<i>15</i>

19.	Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?.....	15
20.	Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	16
F.	<i>Wirtschaftlichkeit</i>	16
21.	Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?.....	16
G.	<i>QS-Maßnahmen</i>	17
22.	Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?	17
23.	Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?.....	17
24.	Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?	17
H.	<i>Sonstige Aspekte</i>	18
25.	Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?	18
26.	Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.....	18
27.	Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?	19
28.	Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	20
IV.	Literaturlisten.....	21
a.	Literaturliste von DGKJ.....	21

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

I. Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) <i>(Hinweis: "Die DGPM schließt sich der fundierten und ausführlichen Beantwortung des Fragebogens durch die DGKJ, an der auch Mitglieder der DGPM beteiligt waren, an, die Ihnen in den letzten Tagen zugegangen ist.")</i>	08.02.2023	ja	nein
2	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	08.02.2023	ja	nein
3	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS) <i>Hinweis: Bei den Antworten zur Zielkrankheit „Propionazidämie“ wird auf die Antworten der DGNS zur Zielkrankheit „Methylmalonazidurie“ verwiesen.</i>	21.02.2023 <i>(aktualisiert am 23.02.2023)</i>	ja	nein

II. Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Propionazidämie

Abkürzungsverzeichnis (DGKJ)

3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure
C0	Freies Carnitin
C2	Acetylcarnitin
C3	Propionylcarnitin
Cbl	Cobalamin
CBS	Cystathionin- β -Synthase
Crea	Kreatinin
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
E-HOD	European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
E-IMD	The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IBEM-IS	The Inborn Errors of Metabolism Information System
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitrat / Methylzitronensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NB	Normbereich
NGS	Neugeborenencreening
NGS 2025	Neugeborenencreening Erweiterung II (Projektnummer 1DH1911376)
PA	Propionsäure
PCC	Propionyl-CoA-Carboxylase
p.o.	Per os
RiliBÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
U-IMD	Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders
ZNS	Zentrales Nervensystem

A Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung

1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz der Propionazidämie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Propionazidämie bezeichnet die Defizienz der Propionyl-CoA-Carboxylase (PCC), die durch Mutationen im <i>PCCA</i>- oder <i>PCCB</i>-Gen verursacht ist (OMIM 232000 bzw. 232050). Das mitochondriale Enzym PCC ist in einem Stoffwechselweg lokalisiert, der den Abbau verschiedener Aminosäuren (Isoleucin, Methionin, Threonin und Valin), ungeradzahligter Fettsäuren und Abbauprodukte von Darmbakterien mit der zellulären Energiegewinnung im Zitratzyklus verbindet (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021, Wongkittichote et al. 2017). Die Propionazidämie gehört zu den seltenen Erkrankungen mit einer weltweiten Prävalenz von 1:150.000 bis 1:100.000, bei einzelnen regionalen Unterschieden (bis zu 1:2.000 in Saudi Arabien; Baumgartner et al. 2014). In der Neugeborenen-Screening (NGS) Pilotstudie aus Heidelberg [NGS 2025; Universitätsklinikum Heidelberg: Pilotprojekt NGS 2020/ NGS 2025 (uni-heidelberg.de); Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann] findet sich für die Propionazidämie eine Geburtsprävalenz von 1:140.000. Der Krankheitsverlauf ist einerseits durch akute potentiell lebensbedrohliche Entgleisungen gekennzeichnet und andererseits durch chronische Beteiligung multipler weiterer Organsysteme, die im Krankheitsverlauf hinzukommen (Baumgartner et al. 2014). Hier sind die neurologischen Symptome (Epilepsie, Entwicklungsstörungen, extrapyramidale Bewegungsstörung) und die kardiale Beteiligung (Kardiomyopathie und sekundäres Long-QT-Syndrom) von besonderer Bedeutung. Seltener treten Pankreatitiden und eine Optikusatrophie auf. Die akute Entgleisung manifestiert sich zunächst unspezifisch mit Erbrechen und Verschlechterung des Allgemeinzustandes, im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung der Vigilanz bis hin zum Koma. Typische Laborauffälligkeiten sind eine metabolische Azidose und Hyperammonämie. Insbesondere in der Neugeborenenzeit ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zu häufigen Krankheitsbildern wie der neonatalen Sepsis oder anderen Stoffwechselkrankheiten eine große Herausforderung (Baumgartner et al. 2014). Im Rahmen der ersten Entgleisung können bleibende Hirnschädigungen (klassischerweise der Basalganglien) entstehen, die

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	den Krankheitsverlauf von Beginn an prägen durch extra-pyramidale Bewegungsstörungen und Entwicklungsstörungen. Studien zum Krankheitsverlauf unterscheiden zwischen <i>early onset</i> und <i>late onset</i> (Krankheitsbeginn innerhalb der Neonatalzeit bzw. nach 28 Lebenstagen): Diese Unterteilung ist auch für die Diskussion des NGS von besonderer Relevanz (Kölker et al. 2015, Heringer et al. 2016, Haijes et al. 2020). Es besteht keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). In der japanischen Bevölkerung existiert jedoch eine milde Form, die im Rahmen des NGS in Japan vermehrt gefunden wurde (Yorifuji et al. 2002).

- 2. Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?**

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die ersten Symptome bei Propionazidämie treten je nach Schweregrad der Erkrankung innerhalb der Neugeborenenphase (<i>early onset</i>; Median 2-4 Tage) oder danach (<i>late onset</i>; Median 5-6 Monate) auf (Kölker et al. 2015). Eine Studie, die die Latenz bis zum Auftreten von Symptomen auch hinsichtlich des möglichen Nutzens eines NGS evaluierte, konnte zeigen, dass bis zum 8. Lebenstag noch 63 % der Patienten mit Propionazidämie asymptomatisch waren und präsymptomatisch behandelt werden konnten (Heringer et al. 2016). Eine Studie mit Daten von 58 Propionazidämie-Patienten aus dem US-amerikanischen IBEM-IS (Inborn Errors of Metabolism Information System) zeigt, dass Patienten im NGS im Vergleich zu den erst nach Auftreten von klinischen Symptomen untersuchten Patienten früher diagnostiziert ($P=0,004$) und behandelt wurden ($P=0,011$). Die Hälfte der Patienten aus dem NGS (10/21) war in dieser Studie bei Diagnosestellung asymptomatisch (McCrory et al. 2017).

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

3. Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Ja, ein Screening auf Propionazidämie ist zu befürworten, da es bei Einführung eines Screenings auf Vitamin-B₁₂-Mangel in einem gemeinsamen Algorithmus mit guter Praktikabilität bei geringen Zusatzkosten gescreent werden kann (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) und eine frühe Identifizierung von Kindern ermöglicht, die unentdeckt ein großes Entwicklungsrisiko haben, das durch die frühe Identifizierung abgemildert werden kann. Zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland gibt es keine gesicherten Angaben: Aus den Studiendaten der Studie NGS 2025 ergibt sich eine geschätzte Geburtsprävalenz von 1:140.000.

B. Population

4. In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Informationen zum Auftreten erster Symptome, Diagnosestellung und Therapiebeginn stammen aus einem internationalen Patientenregister, in dem auch viele deutsche Patienten dokumentiert sind: The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD, https://www.e-imd.org; EAHG 20101201; Kölker et al. 2015). Hier wurde auch ein Vergleich zwischen Patienten, die aufgrund von klinischen Symptomen diagnostiziert wurden (selektive Diagnostik), und Patienten, die im NGS identifiziert wurden, angestellt. Für 144 Patienten mit Propionazidämie sind die Details dokumentiert: Der Median für die Diagnosestellung lag bei 11 Tagen für alle Patienten, im selektiven Screening bei <i>early onset</i>-Patienten bei 8 Tagen und bei <i>late onset</i>-Patienten bei 210 Tagen. Patienten aus dem NGS wurden mit 8 Tagen diagnostiziert (Heringer et al. 2016).

5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Die Zeit, die zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung vergeht (sog. <i>diagnostic delay</i>), beträgt bei Propionazidämie in der <i>early onset</i>-Gruppe aufgrund der Schwere des akuten Erkrankungsbildes zumeist 1-7 Tage, kann jedoch in Einzelfällen und insbesondere bei <i>late onset</i>-Patienten mehrere Monate betragen (Kölker et al. 2015). Die Zeit zwischen Symptombeginn und Beginn einer kausalen Therapie ist nicht detailliert erfasst. Es handelt sich jedoch bei einer akuten metabolischen Entgleisung um ein lebensbedrohliches Erkrankungsbild, welches nach aktuellen Leitlinien unverzüglich und parallel zur diagnostischen Abklärung behandelt werden muss (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021).

6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es sind keine Besonderheiten für Frühgeborene berichtet.

C. Intervention

7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Das Neugeborenscreening auf Propionazidämie verfolgt das Ziel, die Erkrankungen vor Auftreten der ersten Symptome zu identifizieren und somit eine frühe symptomatische Therapie zu ermöglichen, damit die Mortalität und die Morbidität zu senken und früher leitliniengerecht zu behandeln.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Kinder mit Propionazidämie werden durch das NGS früher – asymptomatisch oder früh symptomatisch bei <i>early onset</i>-Verlaufsformen – identifiziert und einer symptomatischen Therapie zugeführt. Folgende Effekte auf den Verlauf der Erkrankung, das Überleben und die Prognose sind beschrieben: Grünert et al. (2012) haben im Rahmen einer retrospektiven Querschnittstudie 55 Propionazidämie-Patienten aus 16 Stoffwechselzentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz verglichen. 20 Patienten wurden im NGS diagnostiziert und 35 im selektiven Screening. Im NGS wurden die Patienten signifikant früher diagnostiziert (Median 6 Tage, Range: 4–13 Tage) als die Patienten im selektiven Screening (Median 12 Tage, Range: 3 Tage bis 8 Jahre). Bei tendenziell geringerer Mortalität in der NGS-Gruppe unterschied sich der Langzeitverlauf hinsichtlich der Häufigkeit metabolischer Entgleisungen und neurologischer Komplikationen sowie kognitiver Beeinträchtigung zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (Grünert et al. 2012). Die Daten stammen allerdings von einer historischen Kohorte, ebenso wie die Studie von Dionisi-Vici et al. (2006). Haijes et al. (2020) evaluierten vor Einführung des NGS in den Niederlanden die historischen Daten von 76 Patienten und fanden eine mäßige Risikoreduktion für Langzeitschäden durch die erste Stoffwechselkrise.

9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Siehe Frage 8.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

- 10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.**

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf Propionazidämie sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Abnahmezeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren ist der Parameter Propionylcarnitin (C3) der Primärparameter, der initial gemessen wird. Für die Beurteilung wird die Ratio C3/C2 (Propionylcarnitin/Acetylcarnitin) mit herangezogen. Die Differenzierung infolge von erhöhtem C3 und/oder C3/C2 erfolgt über die Bestimmung von 3-Hydroxypropionsäure (3OH-PA), Methylmalonsäure (MMA) und Methylzitat (MCA) in derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS und idealerweise am Folgetag der Erstmessung. Hochgradig auffällige Befunde, die eine sofortige Untersuchung des Kindes erfordern, werden unverzüglich telefonisch dem Einsender mitgeteilt. Die Reproduzierbarkeit (Interday-Präzision) liegt für den 1st-Tier-Parameter Propionylcarnitin bei 11,7 % (Cut-off 5 Percentile: 5,5 µm/l). Für die 2nd-Tier-Parameter liegt die Reproduzierbarkeit (Interday-Präzision) für Methylzitat bei 6,9 % (Cut-off: 0,34 µM) und für 3-Hydroxypropionsäure bei 14,3 % (Cut-off: 77,5 µm).

- 11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?**

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Folgende mögliche (negativen) Folgen sind zu diskutieren: <u>Falsch positive/Falsch negative Befunde:</u> Folgende mögliche (negative) Folgen sind zu diskutieren:

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Falsch-positive/-negative Befunde: Das Heidelberger Pilotscreening NGS 2025 findet in seit 2016 bislang 564.000 gescreenten Neugeborenen (Stand Dezember 2022) folgende Falsch-Positiv-Raten: 0,006 % (34 falsch-positive Fälle auf 564.000 untersuchte Neugeborene). Der positive prädiktive Wert liegt bei 0,12 bzw. 1:9. Bisher liegen im Heidelberger NGS-Zentrum keine Meldungen von falsch-negativen Befunden vor. Nicht-intendierte Befunde: Nicht-intendierte Befunde sind nicht zu erwarten. Belastungen der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde: Die Belastungen der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund sind gegeben. Die initiale Konfirmationsdiagnostik kann, wenn das Kind asymptomatisch ist, niederschwellig beim Kinderarzt oder der heimatnahen Kinderklinik heimatnah durchgeführt werden. Sie differenziert sicher zwischen betroffenen und nicht betroffenen Kindern. Die bestätigten Fälle müssen zur weiteren Diagnosesicherung, strukturierten Aufklärung und direkten Einleitung einer spezifischen Therapie in einem spezialisierten pädiatrischen Stoffwechselzentrum angebunden werden und profitieren von dieser Therapie. Falsch-Positive benötigen keine weiteren Kontrollen. Andere diagnostizierte Erkrankungen: Der Algorithmus für das NGS auf Propionazidämien identifiziert aufgrund der gleichen Biomarker (C3 und C3/C2 sowie der 2nd und 3rd Tier Parameter [Methylmalonsäure und Homocystein]) im NGS auch Kinder mit Methylmalonazidämien, Vitamin-B₁₂-Mangel und kombinierten Remethylierungsstörungen (Cobalamin [Cbl]C-, CblD-, CblF-, CblJ-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt). Ein Screening ist daher stets nur in Form eines gemeinsamen NGS-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) für Vitamin-B₁₂-Mangel, Propionazidämie, Methylmalonazidurien und Homocystinurien sinnvoll. Abklärungsdiagnostik: Die Konfirmationsdiagnostik besteht aus einer einzeitigen Abnahme von Urin sowie bei auffälligen Befunden in der nachfolgenden molekulargenetischen Sicherung. Als Risiken und negative Folgen ist eine Verunsicherung der Familie möglich. Allerdings sind das Risiko und der Aufwand für die Familien als gering einzuschätzen, und in der Abwägung wiegt der Nutzen des Screenings und der Konfirmation für die richtig positiv gescreenten Kinder deutlich mehr.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Propionazidämie wird rezessiv vererbt, d. h. beide Eltern sind Anlageträger. Anlageträger sind aufgrund der Enzymaktivität der gesunden Anlage biochemisch und klinisch nicht auffällig

13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Eltern des Kindes haben nach der Kinderrichtlinie das Recht, das Neugeborenen-screening abzulehnen. Es gibt bei der Propionazidämieabklärung im Rahmen des Neugeborenen-screenings keine medizinische Notwendigkeit, die Eltern zu untersuchen. Bei Bestätigung der Diagnose beim Kind kann eine weitere Diagnostik im Rahmen einer genetischen Beratung angeboten werden.

D. Bisheriger Standard/ alternative Interventionen

14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die Propionazidämie liegen internationale Leitlinien zur Diagnostik und Therapie vor (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). Ausgangspunkt der Diagnosestellung im Rahmen des selektiven Screenings ist eine charakteristische Konstellation von Symptomen und Laborveränderungen (Baumgartner et al. 2014). Die Laborkonstellation umfasst die metabolische Azidose (mit erhöhter Anionenlücke), eine erhöhte Laktatkonzentration sowie eine Hyperammonämie. Die Differentialdiagnose ist allerdings sehr breit und umfasst sehr viel häufigere Erkrankungen (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). Die Diagnostik beinhaltet neben der Untersuchung eines Acylcarnitinprofils (ergibt ein erhöhtes Propionylcarnitin [C3] sowie erhöhte Verhältnisse von C3/C0 [Ratio C3 über freiem Carnitin] und C3/C2 [Ratio C3 über Acetylcarnitin]) die Untersuchung der organischen Säuren im Urin (erhöhte Konzentrationen von Methylzitat und 3-Hydroxypropionsäure) sowie die molekulargenetische Untersuchung des <i>PCCA</i> - und <i>PCCB</i> -Gens zur Konfirmation.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die Propionazidämie liegt eine internationale Leitlinie (in 1. Revision) zur Diagnostik und Therapie vor (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). Die Standardtherapie der Propionazidämie besteht aus einer speziellen Diät und Pharmakotherapie mit L-Carnitin. Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für metabolische Entgleisungen (z. B. bei Infekten, Operationen) gelten. In den letzten Jahren wird die Lebertransplantation zunehmend als Therapieoption diskutiert (Yap et al. 2020), außerdem gibt es Ansätze zu einer mRNA-Therapie und einer Gentherapie.

16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es treten keine nicht-intendierten Befunde auf. Das diagnostische Setting kann zur Diagnose eines neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangels führen, welcher kurativ mit Vitamin B₁₂ per os behandelt werden kann und eine screeningwürdige Erkrankung darstellt. Der neonatale Vitamin-B₁₂-Mangel wird im Rahmen dieses Bewertungsverfahrens ebenfalls evaluiert.

17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Gemäß der internationalen Leitlinie (Forny et al. 2021) ist die Untersuchung der organischen Säuren im Urin die entscheidende Methode, um Krankheiten, die zu einer erhöhten Konzentration von Propionylcarnitin (C3) führen, voneinander abzugrenzen. Es zeigt sich bei Patienten mit Propionazidämie ein charakteristisches Muster der

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Metaboliten mit massiv erhöhten Konzentrationen von 3-Hydroxypropionsäure und Methylzitat im Urin. Da es sich bei der Untersuchung der organischen Säuren im Urin um eine semi-quantitative Methode handelt, können keine Cut-off-Werte angegeben werden. Die molekulargenetische Untersuchung des <i>PCCA</i>- und <i>PCCB</i>-Gens wird außerdem zur Diagnose-konfirmation empfohlen.

18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	In der internationalen Leitlinie wird die Untersuchung der organischen Säuren im Urin mit dem höchsten Empfehlungsgrad empfohlen (Forny et al. 2021).

E. Outcomes

19. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf Propionazidämie ermöglicht eine Identifizierung der Kinder bereits asymptomatisch oder früh symptomatisch auch bei <i>early onset</i>-Verlaufsformen. So können die Kinder früh einer spezifischen symptomatischen Therapie und der regelmäßigen interdisziplinären Betreuung in einem spezialisierten metabolischen Zentrum zugeführt werden, insbesondere sollen schwerwiegende Komplikationen der ersten Entgleisung vermieden werden (Heringer et al. 2016, Mc Crory et al. 2016, Grünert et al. 2012, Haijes et al. 2020, Dionisi-Vici et al. 2006). Inwiefern die Mortalität bezüglich Langzeitkomplikationen dauerhaft gesenkt und die Lebensqualität dauerhaft angehoben werden kann, muss anhand größerer internationaler Kohorten strukturiert untersucht werden.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Zusätzlich profitieren die Familie der identifizierten Kinder von der frühen Identifizierung durch die Reduktion der Belastung durch eine lange „ <i>diagnostic delay</i> “.

- 20. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.**

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	In der internationalen Leitlinie ist ein detailliertes Monitoring für Patienten mit Propionazidämie empfohlen (Baumgartner et al. 2014). Es umfasst Stoffwechselfparameter, die Überwachung der Diät und des Ernährungsstatus sowie die gezielte Suche nach Langzeitkomplikationen. Zur Erhebung der <i>health related quality of life</i> haben Zeltner et al. (2017) einen spezifischen Fragebogen entwickelt und erste Ergebnisse publiziert.

F. Wirtschaftlichkeit

- 21. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?**

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund des analytischen Setups ist die Einzelbetrachtung der Propionazidämie isoliert ohne die im Two-Tier-Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) ebenfalls integrierten Zielerkrankungen Vitamin-B ₁₂ -Mangels, Homocystinurien, und Methylmalonazidurien möglich. Diese Einschätzung wird auch von anderen Screening-Pilotprojekten geteilt (Pajares et al. 2021). Die Kosten der Nutzung dieses kombinierten Algorithmus auf Vitamin-B ₁₂ -Mangel, Homocystinurien, Propionazidämie und Methylmalonazidurien (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) belaufen sich auf 11,00 € pro Probe.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

G. QS-Maßnahmen

22. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja, bezogen auf die Inzidenz der Krankheit sind genügend Stoffwechselzentren (Labore und Behandlungszentren) in Deutschland vorhanden, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen. Für Patienten mit Propionazidämie bestehen bezogen auf die Prävalenz der Krankheiten genügend Stoffwechselzentren in Deutschland, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen und um die Patienten langfristig kompetent zu betreuen.

23. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für den hier eingesetzten 1st-Tier und den 2nd-Tier kommen solche Vorgaben in Betracht, die allgemein für säulenbasierte LC-MS/MS-basierte Methoden gelten, d. h. ISO 15189, RiliBÄK, Eurachem; Validierung eines Inhouse-Verfahrens; Akkreditierung nach DIN/EN/ISO 15189, MTA, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Stoffwechselspezialist.

24. Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf Propionazidämie sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Die veröffentlichten Studien belegen, dass eine Frühdiagnose und frühe Behandlung die Symptomatik der Propionazidämie abmildern und damit die Morbidität verbessern können. Abnahmezeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Bezüglich der Labortestverfahren sind die geeigneten Parameter Propionylcarnitin (C3) und die C3/C2-Ratio. Bei auffälligen Befunden folgt die Bestimmung von Methylzitat und 3-Hydroxy-propionsäure aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020).

H. Sonstige Aspekte

25. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2nd-Tier-Methoden bestimmt werden sollen, ist für diese LC-MS/MS-Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensitiver als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden (Monostori et al. 2017). Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin-B₁₂-Mangel, die Remethylierungsstörungen, Methylmalonazidurien und die Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2nd-Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom ist ein solches System geeignet.

26. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf Propionazidämie ist im kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) möglich und praktikabel. Zur Bestätigungsdiagnostik liegen internationale standardisierte Empfehlungen vor (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). Für die symptomatische Therapie der Propionazidämie liegen internationale Leitlinien vor (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). In der Kombination der frühen Identifizierung durch das NGS, der

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Abklärungsdiagnostik und der standardisierten Therapie ist für die betroffenen Menschen eine Verminderung der klinischen Symptomatik möglich (Heringer et al. 2016, Haijes et al. 2020, Grünert et al. 2011, Dionisi-Vici et al. 2006). Daten aus prospektiven Studien stehen für den Langzeitverlauf aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der kurzen Beobachtungszeiträume seit der Einführung von NGS-Programmen in anderen europäischen Ländern und im Rahmen von Pilotprojekten noch nicht zur Verfügung.

27. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja. Es gibt derzeit sechs laufende Studien in Deutschland: 1–3: Es gibt an den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg NGS-Pilotprojekte, die auch das Screening auf Propionazidämie erfassen. Eine gemeinsame Publikation der Ergebnisse dieser Pilotpanel wird in 2023 erwartet. 4: Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen (NGS 2025, Studienleiter Prof. Kölker), die auch die Propionazidämie einschließt. Aus dieser Studie sind bereits die ersten Daten zum Outcome der im NGS identifizierten Kinder mit Vitamin-B₁₂-Mangel hervorgegangen (Mütze et al. 2021). Eine weitere Auswertung der Entwicklung der Kinder nach Identifizierung im Pilotpanel befindet sich gerade in der statistischen Auswertung und wird zeitnah publiziert (Reischl-Hajiabadi/Mütze und Kölker 2023, in Vorbereitung). 5–6: Zusätzlich gibt es zwei bedeutende europäisch initiierte internationale Beobachtungsstudien mit Beteiligung vieler deutscher Stoffwechsellzentren: – European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD; https://www.e-imd.org; Koordinator: Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Universität Heidelberg): Diese internationale Beobachtungsstudie umfasst bereits 1616 Patienten (davon 166 mit Propionazidämie; Stand Januar 2023). Aus der E-IMD-Forschungsgruppe sind in diesem Feld bedeutende Arbeiten hervorgegangen, die auch in dieser Stellungnahme zitiert wurden, u. a. Heringer et al. 2016, Baumgartner et al. 2014. – Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders (U-IMD; https://u-imd.org; Koordinator Prof. Dr. med. Stefan Kölker,

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Universität Heidelberg): Diese internationale Beobachtungsstudie ist das Patientenregister des Europäischen Referenznetzwerkes für angeborene Stoffwechselerkrankungen (MetabERN; https://metab.ern-net.eu/) und umfasst alle angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Bislang sind 2837 Patienten (davon 42 mit Propionazidämie) eingeschlossen (Stand Januar 2023).

28. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Zusammengefasst ist das Screening auf Propionazidämie sehr gut in das biochemisch basierte NGS zu integrieren. Die vorhandenen Algorithmen erlauben eine hohe Sensitivität und Spezifität. Diese Erkrankung sollte immer gemeinsam mit den weiteren Zielerkrankungen neonataler Vitamin-B ₁₂ -Mangel, Homocystinurie und isolierte und kombinierte Methylmalonazidurien erfasst werden. Patienten mit all diesen Erkrankungen werden bei einem Screening gleichermaßen erfasst, sodass ein Ausblenden der Diagnosen in der Phase der Screeninguntersuchung gar nicht möglich ist. Auch die Kosten verändern sich nicht. Schließlich sind alle erfassten Erkrankungen bzw. Diagnosen lebensentscheidend und nach einer frühen Diagnostik im NGS durch Therapien positiv beeinflussbar bzw. sogar vermeidbar. Die Gesamthäufigkeit der so gefundenen Erkrankung beträgt nach den Ergebnissen des Heidelberger Screeningprojektes NGS 2025 1:3.377 Neugeborene.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

IV. Literaturlisten

a. Literaturliste von DGKI

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Baumgartner MR; Hörster F; Dionisi-Vici C; Haliloglu G; Karall D; Chapman KA; Huemer M; Hochuli M; Assoun M; Ballhausen D; Burlina A; Fowler B, Grünert SC, Grünewald S, Honzik T, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Scholl-Bürgi S, Skovby F, Wijburg F, MacDonald A, Martinelli D, Sass JO, Valayannopoulos V, Chakrapani A
	TI:	Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 2/9 (130) / 2014
2	AU:	Dionisi-Vici C; Deodato F; Röschinger W; Rhead W; Wilcken B
	TI:	'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry
	SO:	J Inherit Metab Dis / 29/2-3 (383-9) / 2006
3	AU:	Forny P; Hörster F; Ballhausen D; Chakrapani A; Chapman KA; Dionisi-Vici C; Dixon M; Grünert SC; Grünewald S; Haliloglu G; Hochuli M; Honzik T; Karall D; Martinelli D; Molema F; Sass JO; Scholl-Bürgi S; Tal G; Williams M; Huemer M; Baumgartner MR
	TI:	Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (566-592) / 2021
4	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
5	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
6	AU:	Grünert SC; Müllerleile S; de Silva L; Barth M; Walter M; Walter K; Meissner T; Lindner M; Ensenaer R; Santer R; Bodamer OA;

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		Baumgartner MR; Brunner-Krainz M; Karall D; Haase C; Knerr I; Marquardt T; Hennermann JB; Steinfeld R; Beblo S; Koch HG; Konstantopoulou V; Scholl-Bürgi S; van Teeffelen-Heithoff A; Suormala T; Sperl W; Kraus JP; Superti-Furga A; Schwab KO; Sass JO
	TI:	Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening
	SO:	J Inherit Metab Dis / 35/1 (41-9) / 2012
7	AU:	Haijes HA; Molema F; Langeveld M; Janssen MC; Bosch AM; van Spronsen F; Mulder MF; Verhoeven-Duif NM; Jans JJM; van der Ploeg AT; Wagenmakers MA; Rubio-Gozalbo ME; Brouwers MCGJ; de Vries MC; Langendonk JG; Williams M; van Hasselt PM
	TI:	Retrospective evaluation of the Dutch prenewborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: what to aim, expect, and evaluate from newborn screening?
	SO:	Inherit Metab Dis / 43/3 (424-437) / 2020
8	AU:	Heringer J; Valayannopoulos V; Lund AM; Wijburg FA; Freisinger P; Barić I; Baumgartner MR; Burgard P; Burlina AB; Chapman KA; I Saladelafont EC; Karall D; Mühlhausen C; Riches V; Schiff M; Sykut-Cegielska J; Walter JH; Zeman J; Chabrol B; Kölker S; additional individual contributors of the E-IMD consortium
	TI:	Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / 39/3 (341-353) / 2016
9	AU:	Kölker S; Garcia-Cazorla A; Valayannopoulos V; Lund AM; Burlina AB; Sykut-Cegielska J; Wijburg FA; Teles EL; Zeman J; Dionisi-Vici C; Barić I; Karall D; Augoustides-Savvopoulou P; Aksglaede L; Arnoux JB; Avram P; Baumgartner MR; Blasco-Alonso J; Chabrol B; Chakrapani A; Chapman K; I Saladelafont EC; Couce ML; de Meirleir L; Dobbelaere D; Dvorakova V; Furlan F; Gleich F; Gradowska W; Grünewald S; Jalan A; Häberle J; Haege G; Lachmann R; Laemmle A; Langereis E; de Lonlay P; Martinelli D; Matsumoto S; Mühlhausen C; de Baulny HO; Ortiz C; Peña-Quintana L; Ramadža DP; Rodrigues E; Scholl-Bürgi S; Sokal E; Staufner C; Summar ML; Thompson N; Vara R; Pinera IV; Walter JH; Williams M; Burgard P
	TI:	The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1041-57) / 2015
10	AU:	McCrory NM; Edick MJ; Ahmad A; Lipinski S; Scott Schwoerer JA; Zhai S; Justice K; Cameron CA; Berry SA; Pena LD; Inborn Errors of Metabolism Collaborative
	TI:	Comparison of Methods of Initial Ascertainment in 58 Cases of Propionic Acidemia Enrolled in the Inborn Errors of Metabolism Information System Reveals Significant Differences in Time to Evaluation and Symptoms at Presentation
	SO:	J Pediatr / 180 (200-205.e8) / 2017
11	AU:	Monostori P; Klinke G; Richter S; Baráth Á; Fingerhut R; Baumgartner MR; Kölker S; Hoffmann GF; Gramer G; Okun JG
	TI:	Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: Second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders
	SO:	PLoS One / 12/9 (e0184897) / 2017
12	AU:	Mütze U; Walter M; Keller M; Gramer G; Garbade SF; Gleich F; Haas H; Posset R; Grünert SC; Hennermann JB; Thimm E; Fang-Hoffmann J; Syrbe S; Okun JG; Hoffmann GF; Kölker S
	TI:	Health Outcomes of Infants with Vitamin B(12) Deficiency Identified by Newborn Screening and Early Treated
	SO:	J Pediatr / 235 (42-48) / 2021
13	AU:	Pajares S; Arranz JA; Ormazabal A; Del Toro M; García-Cazorla Á; Navarro-Sastre A; López RM; Meavilla SM; de Los Santos MM; García-Volpe C; de Aledo-Castillo JMG; Argudo A; Marín JL; Carnicer C; Artuch R; Tort F; Gort L; Fernández R; García-Villoria J; Ribes A
	TI:	Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B12 related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 16/1 (195) / 2021
14	AU:	Wongkittichote P; Ah Mew N; Chapman KA
	TI:	Propionyl-CoA carboxylase - A review
	SO:	Mol Genet Metab / 122/4 (145-152) / 2017
15	AU:	Yap S; Vara R; Morais A
	TI:	Post-transplantation Outcomes in Patients with PA or MMA: A Review of the Literature

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	Adv Ther / 37/5 (1866-1896) / 2020
16	AU:	Yorifuji T; Kawai M; Muroi J; Mamada M; Kurokawa K; Shigematsu Y; Hirano S; Sakura N; Yoshida I; Kuhara T; Endo F; Mitsubuchi H; Nakahata T
	TI:	Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic academia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications
	SO:	Hum Genet / 111/2 (161-5) / 2002
17	AU:	Zeltner NA; Baumgartner MR; Bondarenko A; Ensenaer R; Karall D; Kölker S; Mühlhausen C; Scholl-Bürgi S; Thimm E; Quitmann J; Burgard P; Landolt MA; Huemer M
	TI:	Development and Psychometric Evaluation of the MetabQoL 1.0: A Quality of Life Questionnaire for Paediatric Patients with Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism
	SO:	JIMD Rep / 37 (27-35) / 2017

Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening – *in Bezug zur Zielkrankheit Methylmalonazidurie*

Stand: 24. Februar 2023

Inhalt

I.	Eingegangene Einschätzungen	4
II.	Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Methylmalonazidurie	5
A	Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung	6
1.	Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz der Methylmalonazidurie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.....	6
2.	Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch- wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?	8
3.	Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.	9
B.	Population	10
4.	In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?	10

5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?	10
6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?	11
C. <i>Intervention</i>	12
7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?	12
8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?	12
9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?	13
10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.	13
11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?	14
12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?	16
13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?	16
D. <i>Bisheriger Standard/ alternative Interventionen</i>	16
14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?	16
15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	17
16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?	18
17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.	18
18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?	19
E. <i>Outcomes</i>	19

19.	Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?.....	19
20.	Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.	20
F.	<i>Wirtschaftlichkeit</i>	21
21.	Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?.....	21
G.	<i>QS-Maßnahmen</i>	21
22.	Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?	21
23.	Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?.....	22
24.	Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?	22
H.	<i>Sonstige Aspekte</i>	23
25.	Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?	23
26.	Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.....	23
27.	Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?	24
28.	Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	25
IV.	Literaturlisten	26
a.	Literaturliste von DGKJ.....	26
b.	Literaturliste von [DGNS]	30

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

I. Eingegangene Einschätzungen

Ifd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) <i>(Hinweis: "Die DGPM schließt sich der fundierten und ausführlichen Beantwortung des Fragebogens durch die DGKJ, an der auch Mitglieder der DGPM beteiligt waren, an, die Ihnen in den letzten Tagen zugegangen ist.")</i>	08.02.2023	nein	nein
2	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	08.02.2023	ja	nein
3	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS)	21.02.2023 <i>(aktualisiert am 23.02.2023)</i>	ja	nein

II. Antworten zum Fragebogen in Bezug zur Zielkrankheit Methylmalonazidurie

Abkürzungsverzeichnis (DGKJ)

3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure
C0	Freies Carnitin
C2	Acetylcarnitin
C3	Propionylcarnitin
Cbl	Cobalamin
CBS	Cystathionin- β -Synthase
Crea	Kreatinin
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
E-HOD	European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
E-IMD	The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IBEM-IS	The Inborn Errors of Metabolism Information System
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitrat / Methylzitronensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NB	Normbereich
NGS	Neugeborenencreening
NGS 2025	Neugeborenencreening Erweiterung II (Projektnummer 1DH1911376)
PA	Propionsäure
PCC	Propionyl-CoA-Carboxylase
p.o.	Per os
RiliBÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
U-IMD	Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders
ZNS	Zentrales Nervensystem

A Fragen zur Erkrankung/ Indikationsstellung

1. Bitte benennen Sie Häufigkeit, Klassifikationen, Spontanverlauf und medizinische Relevanz der Methylmalonazidurie (im weiteren Zielerkrankung genannt) bei Neugeborenen. Verweisen Sie hierzu ggf. auf einschlägige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die sog. isolierten Methylmalonazidurie bezeichnen eine ätiologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die biochemisch durch eine erhöhte Konzentration von Methylmalonsäure (MMA) in Blut und anderen Körperflüssigkeiten gekennzeichnet sind. Im Gegensatz zu den sog. kombinierten Methylmalonazidurie findet sich keine erhöhte Konzentration von Homocystein. Im Einzelnen handelt es sich um eine komplette (<i>mut</i>⁰-Typ) oder partielle Defizienz (<i>mut</i>-Typ) der Methylmalonyl-CoA-Mutase (<i>MMUT</i>-Gen) oder angeborene Defekte im Stoffwechsel des Cofaktors Adenosylcobalamin (<i>cbIA</i>-Typ, <i>MMAA</i>-Gen; <i>cbIB</i>-Typ, <i>MMAB</i>-Gen): OMIM #25100: Methylmalonazidämie, <i>mut</i>-Typ (beinhaltet <i>mut</i>⁰- und <i>mut</i>-Typ) OMIM #25110: Methylmalonazidämie, <i>cbIA</i>-Typ OMIM #25110: Methylmalonazidämie, <i>cbIB</i>-Typ Das mitochondriale Enzym Methylmalonyl-CoA Mutase (MCM) ist in einem Stoffwechselweg lokalisiert, der die gemeinsame Endstrecke im Abbau verschiedener Aminosäuren (Isoleuzin, Methionin, Threonin und Valin), ungeradzahlige Fettsäuren und Abbauprodukte von Darmbakterien mit der zellulären Energiegewinnung im Zitratzyklus verbindet (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021, Hörster et al. 2021). Die isolierten Methylmalonazidurien gehören zu den seltenen Erkrankungen mit einer weltweiten kumulativen Prävalenz von 1:50.000 (Baumgartner et al. 2014), die regional sehr unterschiedlich sein kann: So findet die Neugeborenen-Screening (NGS) Pilotstudie aus Heidelberg [NGS 2025; Universitätsklinikum Heidelberg: Pilotprojekt NGS 2020/NGS 2025 (uni-heidelberg.de); Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann] für die isolierten Methylmalonazidurien eine Geburtsprävalenz von etwa 1:110.000 Neugeborenen, einer Pilotstudie aus Bayern etwa 1:300.000 Neugeborene (Weiss et al. 2020) und eine Studie aus Spanien 1:150.000 Neugeborene (Martin-Rivada et al. 2022). Der Krankheitsverlauf ist durch das wiederholte Auftreten akuter, potentiell lebensbedrohlicher Stoffwechselentgleisungen gekennzeichnet, die bereits im Neugeborenenalter zu einer irreversiblen ZNS-Schädigung führen können. Betroffene entwickeln im Langzeitverlauf zudem eine chronisch progrediente Multiorgan-Beteiligung (Baumgartner et al. 2014). Hierbei sind besonders

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	neurologische (Epilepsie, Entwicklungs- und Bewegungsstörungen) und renale Manifestationen (chronische Niereninsuffizienz) hervorzuheben. Seltener treten Pankreatitis, Optikusatrophie und Kardiomyopathie auf. Die akute Stoffwechselentgleisung manifestiert sich zunächst unspezifisch mit Inappetenz, Erbrechen und einer Sepsisartigen Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung der Vigilanz bis hin zum Koma. Typische Laborauffälligkeiten sind eine metabolische Azidose und eine Hyperammonämie. Insbesondere in der Neugeborenenzeit ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zu häufigen Krankheitsbildern wie der Neugeboreneninfektion oder anderen Stoffwechselkrankheiten eine große Herausforderung (Baumgartner et al. 2014). Im Rahmen der ersten Entgleisung können bleibende Hirnschädigungen (insbesondere der Basalganglien) entstehen, die den Krankheitsverlauf von Beginn an durch extrapyramidale Bewegungs- und Entwicklungsstörungen ungünstig beeinflussen. Studien zum Krankheitsverlauf unterscheiden zwischen einer frühen (<i>early onset</i>, d.h. Neugeborenenphase und späten (<i>late onset</i>, d.h. nach der Neugeborenenphase) klinischen Manifestation der Erkrankung. Diese Unterteilung ist auch für das Neugeborenen Screening relevant (Kölker et al. 2015, Heringer et al. 2016, Haijes et al. 2020). Die vier ätiologischen Krankheitsgruppen (<i>mut⁰</i>, <i>mut</i>, <i>cblA</i>, <i>cblB</i>) unterscheiden sich im Schweregrad des klinischen Phänotyps (Hörster et al. 2007, Hörster et al. 2009 und Baumgartner et al. 2014). Ein Ansprechen auf eine Supplementation mit Hydroxycobalamin (OH-Vitamin B₁₂; <i>cbl⁺</i>), die häufig beim <i>cblA</i>-Typ, aber nur selten beim <i>cblB</i>-Typ und nicht beim <i>mut</i>-Typ zu finden ist, ist prognostisch günstiger, als ein fehlendes Ansprechen auf Hydroxycobalamin (<i>cbl⁻</i>) (Hörster et al. 2007, Hörster et al. 2009, Hörster et al. 2020, Forny et al. 2022). <i>cbl⁺</i>-Patienten haben eine höhere Lebenserwartung und entwickeln seltener und später neurologische und renale Organkomplikationen als <i>cbl⁻</i>-Patienten (Hörster et al. 2020). Vor dem Einsetzen der ersten Stoffwechselentgleisung unterscheiden sich die beiden Patientengruppen hingegen nicht in ihrer klinischen Präsentation (Hörster et al. 2020). Um ein Ansprechen auf Hydroxycobalamin sicher festzustellen oder auszuschließen, sollte es nach einem standardisierten Protokoll untersucht werden (Baumgartner et al. 2014).
DGNS	Die Diagnose „Methylmalonazidurie“ (isoliert) beschreibt eine Gruppe von aetiologisch unterschiedlichen Krankheiten, kein aetiologisch einheitliches Krankheitsbild. Lebensbedrohliche Stoffwechselstörung mit erhöhter Letalität, chronische Morbidität

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Die „Klassische Methylmalonazidurie“ beruht auf einem Defekt des Enzyms Methylmalonyl-CoA-Mutase Cbl-B: wie klassische MMA-urie Cbl-A: Unter B12-Therapie normale Entwicklung, keine Krisen, keine Niereninsuffizienz Cbl-D-MMA: wie Cbl-A (B12-responsiv) Gesamt-Inzidenz ca. 1 : 60:000, überwiegend Mutase-Mangel). Late onset cases: (10%) Die Propionazidurie (Inzidenz 1:165.000 – 1:300.000 McCrory) beruht auf einem Defekt des Enzyms Propionyl-CoA-Carboxylase Spontanverlauf: Azidotische, lebensbedrohliche Krisen, Retardierung der geistigen Entwicklung, Niereninsuffizienz

2. Ist nach den allgemein anerkannten medizinisch- wissenschaftlichen Erkenntnissen für die Zielerkrankung die Latenzphase ausreichend bekannt, um die Erkrankung zu vermeiden oder frühzeitig zu behandeln oder vorbeugen zu können?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Bei den isolierten Methylmalonazidurien treten erste Symptome bei je nach Schweregrad der Erkrankung innerhalb der ersten Lebensstage (<i>early onset</i>; 2-3 Tage) bzw. des ersten Lebensjahres (<i>late onset</i>; 3-6 Monate) auf (Kölker et al. 2015). Eine Studie, die die Latenz bis zum Auftreten von Symptomen auch hinsichtlich des möglichen Nutzens eines NGS (Befund bis Tag 8) evaluierte, konnte zeigen, dass am 8. Lebenstag noch 59% cbl⁻- und 72% der cbl⁺-Patienten asymptomatisch sind und prä-symptomatisch behandelt werden könnten (Heringer et al. 2016, Table 2). Im Rahmen eines bayrischen Pilotprojektes wurden insgesamt 4 Neugeborene mit isolierter Methylmalonazidämie identifiziert, davon waren 3 bei Eintreffen des Screeningergebnisses bereits symptomatisch (Weiss et al. 2020).
DGNS	Für beide Störungen gilt: Bei schweren Verlaufsformen treten Symptome bereits in den ersten 2-4 Lebenstagen, bevor ein Screeningergebnis bekannt sein kann (70%, Grünert et al. PA)

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Bei „milderen“ Verlaufsformen treten Symptome mit einer Latenz von mehreren Tagen bis Monaten/Jahren auf (McCrory, PA).

3. Sollte ein Screening für diese Zielerkrankung eingeführt werden? Bitte begründen Sie Ihre Antwort und benennen die Prävalenz und Inzidenz in Deutschland.

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Ja, ein Screening auf isolierte Methylmalonazidurien ist zu befürworten, da es bei Einführung eines Screenings auf neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel in einem gemeinsamen Algorithmus mit guter Praktikabilität bei geringen Zusatzkosten gescreent werden kann (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) und eine frühe Identifizierung von Kindern ermöglicht, die unentdeckt ein großes Mortalitäts- und Gesundheitsrisiko haben, das durch die frühe Identifizierung reduziert werden kann. Zur Prävalenz und Inzidenz in Deutschland gibt es keine gesicherten Angaben: aus den Studiendaten der NGS 2025 Studie und einer bayerischen Studie ergibt sich eine geschätzte Geburtsprävalenz von 1:300.000 (Weiss et al. 2020) bis 1:110.000 (NGS 2025).
DGNS	MMA: Ja Die frühzeitige Diagnosestellung hat keinen Einfluss auf die Langzeitprognose bei den schweren Verlaufsformen (Mutasemangel, siehe Haijes). Patienten aus Untergruppen (z.B. mit Cbl-A-Defekten) können durch Vitamin B12 Behandlung völlig asymptomatisch bleiben. Speziell bei den late-onset-Patienten sind die Symptome oft unspezifisch und es kommt zu einer verzögerten Diagnosestellung (Heringer 2016). PA: Ja Die frühzeitige Diagnosestellung hat keinen Einfluss auf die Langzeitprognose bei den schweren, neonatal symptomatischen Patienten, führt aber zu einer Reduktion der Mortalität. Bei late-onset Formen (symptomatisch > 8 Tage, Zeitpunkt erhält NBS Ergebnis, 50% in Heringer 2016) kann eine schwere Krise, die zu einer bleibenden Schädigung der motorischen Funktionen führt, evtl. verhindert werden (McCrory, Heringer).

B. Population

4. In welchem Alter wird die Zielerkrankung derzeit diagnostiziert?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Informationen zum Auftreten erster Symptome, Diagnosestellung und Therapiebeginn stammen aus einem internationalen Patientenregister, in dem auch viele deutsche Patienten dokumentiert sind: The European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases E-IMD, EAHC 20101201 (Kölker et al. 2015). Das Patientenregister enthält sowohl Verlaufsdaten von Patienten, die aufgrund klinischer Symptome diagnostiziert wurden (selektive Diagnostik), als auch von Patienten, die im NGS identifiziert wurden. Für 164 Methylmalonazidurie-Patienten (117 cbl⁻, 47 cbl⁺) liegen Daten zur Diagnosestellung vor: der Altersmedian lag für alle Patienten bei 11 Tagen. Im selektiven Screening lag er bei <i>early onset</i>-Patienten bei 6 (cbl⁻) bzw. 7 Tagen (cbl⁺) und bei <i>late onset</i>-Patienten bei 224 (cbl⁻) bzw. 348 (cbl⁺) Tagen. Patienten aus dem NGS wurden mit 8 (cbl⁻) bzw. 7 (cbl⁺) Tagen diagnostiziert (Heringer et al. 2016).
DGNS	Klassische MMA/PA: Erste bis zweite Lebenswoche „milde“ Verlaufsformen: Wochen bis Monate (siehe Heringer 2016)

5. Wieviel Zeit vergeht vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung sowie von der Diagnosestellung bis zur Einleitung der Therapie?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Die Zeit, die zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung vergeht (sog. <i>diagnostic delay</i>), beträgt bei <i>early onset</i>-Patienten mit isolierten Methylmalonazidurien aufgrund der Schwere des klinischen Erkrankungsbildes zumeist 1-7 Tage, kann aber in Einzelfällen und insbesondere bei <i>late onset</i>-Patienten mehrere Monate betragen (Kölker et al. 2015). Der zeitliche Abstand zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung unterscheidet sich nicht zwischen cbl⁺ und cbl⁻ Patienten (Hörster et al. 2020). Die Zeit zwischen Symptombeginn und Beginn einer kausalen Therapie ist nicht detailliert erfasst. Es handelt sich jedoch bei einer akuten metabolischen Entgleisung um ein schwerwiegendes Krankheitsbild, welches nach aktuellen Leitlinien unverzüglich und parallel zur

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende (r)	Antwort
	diagnostischen Abklärung behandelt werden muss (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021).
DGNS	SIEHE 4: Tage bis Monate bis Jahre. Late-onset mit unspezifischen Symptomen für MMA und PA

6. Gibt es Besonderheiten für Frühgeborene?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es sind keine Besonderheiten für Frühgeborene berichtet.
DGNS	Primäre Screeningparameter C3, C3/C2, Met, Met/Phe : Referenzintervalle unterscheiden sich von denen Reifgeborener.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

C. Intervention

7. Welches Ziel soll mit einem Screening der Zielerkrankung erreicht werden?

Einschätzende (r)	Antwort
DGKJ	Das Neugeborenscreening auf isolierte Methylmalonazidurien verfolgt das Ziel, die Erkrankung vor dem Auftreten einer akuten Stoffwechselentgleisung zu identifizieren, damit eine zielgerichtete und leitliniengerechte Therapie frühzeitig eingeleitet und hierdurch die Mortalität und Morbidität betroffener Kinder gesenkt werden kann.
DGNS	Reduktion von Morbidität und Mortalität

8. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening der Zielerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / der Prognose?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Kinder mit isolierten Methylmalonazidämien werden durch das NGS früher diagnostiziert und einer Therapie zugeführt. Bei der <i>late onset</i>-Gruppe können definitionsgemäß alle Kinder vor dem Auftreten erster Symptome durch das NGS gefunden werden, wohingegen bei der <i>early onset</i>-Verlaufsformen nicht alle Neugeborenen vor dem Auftreten erster Symptome, aber zumeist noch in der Frühphase der Stoffwechselentgleisung gefunden werden können (siehe auch 2). Folgende Effekte auf den Verlauf der Erkrankung, das Überleben und die Prognose sind beschrieben: In einer prospektiven, europäischen Registerstudie konnte nachgewiesen werden, dass (cbl⁻) Patienten mit Identifizierung im NGS seltener eine Bewegungsstörung und eine motorische Entwicklungsstörung entwickelten als Patienten aus dem selektiven Screening (10% versus 39%, p=0,002; 7% versus 25%, p=0.008) (Heringer et al. 2016). Hajies et al. evaluierten vor Einführung des NGS in den Niederlanden die historischen Daten von 83 Patienten und fanden eine mäßige Risikoreduktion für Langzeitschäden durch die erste Stoffwechselkrisis (Haijes et al. 2020). Diese Daten entstammen allerdings von einer historischen Kohorte, ebenso wie die Studie von Dionisi-Vici et al. (Dionisi-Vici et al. 2006).

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
DGNS	PA/MMA klassisch: Reduktion perinatale Mortalität. Statistischer Trend z.B. Kardiale Symptomatik (Heringer 2016) MMA: Cbl-A, D Vermeidung aller Komplikationen möglich. Statistischer Trend re Entwicklung CNI (Heringer 2016)

9. Gibt es Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen (anhand der Klassifikationen) der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Siehe Frage 8
DGNS	Ja (siehe oben)

10. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zum diagnostischen Verfahren inkl. Cut-off-Werte) ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden? Bitte geben Sie zu dem von Ihnen empfohlenen Screeningtest möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie Reproduzierbarkeit an.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf isolierte Methylmalonazidämie sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Abnahmezeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren ist der Parameter Propionylcarnitin (C3) der Primärparameter, der initial gemessen wird. Für die Beurteilung wird die Ratio C3/C2 (Propionylcarnitin/Acetylcarnitin) mit herangezogen. Die Differenzierung infolge von erhöhten C3 und/oder C3/C2 erfolgt über die Bestimmung von 3OH-PA, MMA und MCA in derselben Trockenblut-Probe mittels LC-MS/MS und idealerweise

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	am Folgetag der Erstmessung. Hochgradig auffällige Befunde, die eine sofortige Untersuchung des Kindes erfordern, werden unverzüglich telefonisch dem Einsender mitgeteilt. Die Reproduzierbarkeit (Interday-Präzision) liegt für den 1 st Tier-Parameter Propionyl-carnitin bei 11,7 % (Cut-off 5 Perzentile: 5,5 µmol/l). Für die 2 nd Tier-Parameter liegt die Reproduzierbarkeit (Interday Präzision) für Methylmalonsäure bei 9,3 % (Cut-off: 2,35 µmol/l), Methylzitat bei 6,9 % (Cut-off: 0,34 µmol/l) und für 3-Hydroxypropionsäure 3-OH-PA bei 14,3 % (Cut-off: 77,5 µmol/l)
DGNS	Die Quantifizierung von Propionylcarnitin und Methionin (siehe oben) mit der bereits angewendeten Methode der FIA-ESI-Tandem MS ist aktuelle die Methode der Wahl 2nd tier: Methylmalonsäure/3-OH-Propionat/MCA, Homocystein

11. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening der Zielerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei: • falsch positive/negative Befunde, • nicht-intendierte Befunde, • Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder • andere diagnostizierte Erkrankungen, • Abklärungsdiagnostik, • und weitere?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Folgende mögliche (negativen) Folgen sind zu diskutieren: Falsch positive/Falsch negative Befunde: In der Heidelberger Pilotscreenings NGS 2025 findet sich in seit 2016 gescreenten Kohorte von 564.000 Neugeborenen (Stand Dezember 2022) eine Falsch-positiv-Rate von 0,006% (34 falsch-positive Fälle auf 564.000 untersuchte Neugeborene). Der positive prädiktive Wert betrug 0,25 bei 1 konfirmierten Fall auf 4 Verdachtsfälle. Bisher liegen im Heidelberger NGS-Zentrum keine Meldungen von falsch-negativen Befunden vor. Nicht-intendierte Befunde: Nicht-intendierte Befunde sind nicht zu erwarten. Belastungen der Eltern/Kinder durch Verdachts-befunde: Die Belastungen der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefunde sind gegeben. Die initiale Konfirmationsdiagnostik kann, wenn das Kind asymptomatisch ist, niederschwellig beim Kinderarzt oder der heimatnahen Kinderklinik heimatnah durchgeführt werden. Sie differenziert sicher zwischen betroffenen und nicht betroffenen Kindern. Die bestätigten Fälle müssen zur weiteren Diagnosesicherung, strukturierten Aufklärung, direkten Einleitung

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	einer spezifischen Therapie in einem spezialisierten pädiatrischen Stoffwechsellabor angebunden werden und profitieren von dieser Therapie. Falsch-positive Neugeborenen benötigen keine weiteren Kontrollen. Andere diagnostizierte Erkrankungen: Der Algorithmus für das NGS auf isolierte Methylmalonazidämien identifiziert aufgrund der gleichen Biomarker (C3 als 1st Tier mit Homocystein und Methylmalonsäure als 2nd Tier) auch Kinder mit Methylmalonazidämien, Vitamin B₁₂-Mangel und kombinierten Remethylierungsstörungen (Cobalamin <i>cblC</i>-; <i>cblD</i>-, <i>cblF</i>-, <i>cblJ</i>-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt). Ein Screening ist daher stets nur in Form eines gemeinsamen NGS Algorithmus (s. Gramer et al 2017, Gramer et al 2020) für Vitamin B₁₂-Mangel, Propionazidämie, Methylmalonazidurien und Homocystinurien sinnvoll. Abklärungsdiagnostik: Die Konfirmationsdiagnostik besteht aus einer ein-zeitigen Abnahme von Urin, sowie bei auffälligen Befunden in der nachfolgenden molekulargenetischen Sicherung. Als Risiken und negative Folgen ist eine Verunsicherung der Familie möglich. Allerdings sind das Risiko und der Aufwand für die Familien als gering einzuschätzen, und in der Abwägung wiegt der Nutzen des Screenings und der Konfirmation für die richtig positiv gescreenten Kinder deutlich.
DGNS	Falsch negative Befunde: gering, denkbar bei den Cbl-Defekten Falsch positive Befunde: minimiert durch 2nd-tier Analytik (< 0,05%) Nicht intendierte Befunde/Andere diagnostizierte Erkrankungen: evtl. Methylmalonyl-CoA-Epimerasemangel (extrem selten, non-disease) Cbl-C, -D, -F, J-Defekte falls man die nicht finden will. Belastung der Eltern: Unterscheidet sich nicht von anderen Screeningkrankheiten. weitgehend vermeidbar durch 2nd-tier Analytik. Abklärungsdiagnostik: Organische Säuren im Urin und Homocystein im Plasma

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

12. Können Träger identifiziert werden und wenn ja wie viele?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die isolierten Methylmalonazidämien werden rezessiv vererbt, das heißt beide Eltern sind Anlageträger. Anlageträger sind aufgrund des Enzymaktivität der gesunden Anlage biochemisch und klinisch nicht auffällig.
DGNS	Ohne Anwendung molekulargenetischer Verfahren im Screening oder in der Konfirmationsdiagnostik werden keine Überträger identifiziert.

13. Wie kann das Recht auf Nichtwissen gewahrt bleiben?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Die Eltern des Kindes haben nach der Kinderrichtlinie das Recht, das Neugeborenen-Screening abzulehnen. Es gibt bei der Abklärung auf Methylmalonazidurien durch das Neugeborenen-Screening keine medizinische Notwendigkeit, die Eltern zu untersuchen. Bei einer Bestätigung der Diagnose beim Kind kann weitere Diagnostik im Rahmen einer genetischen Beratung angeboten werden.
DGNS	<i>[keine Angabe]</i>

D. Bisheriger Standard/ alternative Interventionen

14. Wie wurde die Zielerkrankung bislang diagnostiziert?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die isolierten Methylmalonazidurien liegt eine kürzlich aktualisierte, internationale Leitlinie zur Diagnostik und Therapie vor (Baumgartner et al. 2014 und Forny et al. 2021). Ausgangspunkt der Diagnosestellung im Rahmen des selektiven Screenings ist eine charakteristische Konstellation von Symptomen und Laborveränderungen (Baumgartner et al. 2014). Die Laborkonstellation umfasst: eine metabolische Azidose (mit erhöhter Anionenlücke), eine

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Laktatämie und eine Hyperammonämie Die Differentialdiagnose ist breit und umfasst auch häufigere Erkrankungen (Baumgartner et al. 2014 und Forny et al. 2021). Die Diagnostik umfasst neben der Untersuchung eines Acylcarnitinprofils (ergibt ein erhöhtes Propionylcarnitin C3 und erhöhte Verhältnisse von C3/C0 und C3/C2), die Untersuchung der organischen Säuren im Urin (erhöhte Konzentrationen von Methylmalonsäure, Methylzitat und 3-OH-Propionsäure) und Untersuchung des <i>MMUT</i>-, <i>MMAA</i>-, und <i>MMAB</i>-Gens zur genetischen Konfirmation. Außerdem sollte das Ansprechen auf Hydroxycobalamin nach einem standardisierten Protokoll durchgeführt werden (Baumgartner et al. 2014)
DGNS	Biochemische Diagnostik bei symptomatisch auffälligen Personen:

15. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für die isolierten Methylmalonazidurien liegt eine internationale Leitlinie (inzwischen in 1. Revision) zur Diagnostik und Therapie vor (Baumgartner et al. 2014 und Forny et al. 2021). Die Standardtherapie der Methylmalonazidurie besteht aus einer speziellen Diät und Pharmakotherapie mit L-Carnitin. Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für metabolische Entgleisungen (z.B. bei Infekten, Operationen) gelten. Die Supplementation mit Hydroxycobalamin hat für responsive Patienten eine besondere Bedeutung und sollte nach einem standardisierten Protokoll überprüft werden (Baumgartner et al. 2014). In den letzten Jahren wird die Lebertransplantation bzw. die kombinierte Leber-Nieren-Transplantation zunehmend als Therapieoption diskutiert (Yap et al. 2020; Dello Strogolo et al. 2022; Molema et al. 2021; Sen et al. 2022), außerdem gibt es Ansätze zu einer mRNA-Therapie (ClinicalTrials.gov ID NCT04899310 NCT05295433) und einer Genersatztherapie (ClinicalTrials.gov ID NCT04581785).
DGNS	Vitamingaben Medizinische Ernährungstherapie

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B₁₂-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Medikamentöse Therapie (Carnitin u.a.)

16. Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Es treten keine nicht-intendierten Befunde auf. Die diagnostische Abklärung kann zur Diagnose eines neonatalen Vitamin B ₁₂ -Mangels führen, welcher kurativ mit Vitamin B ₁₂ per os behandelt werden kann und eine screeningwürdige Erkrankung darstellt. Der neonatale Vitamin B ₁₂ -Mangel wird im Rahmen dieses Bewertungsverfahrens ebenfalls evaluiert.
DGNS	Vitamingaben Medizinische Ernährungstherapie Medikamentöse Therapie (Betain, Carnitin)

17. Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination (inkl. Cut-off-Werte) zum eindeutigen Nachweis für die Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder geeignet? Bitte geben Sie zu den von Ihnen empfohlenen Abklärungsuntersuchungen möglichst genaue Angaben zur Zuverlässigkeit, Sensitivität und Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Werten sowie zur Reproduzierbarkeit an.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Gemäß der internationalen Leitlinie (Forny et al. 2021) ist die Untersuchung der organischen Säuren im Urin die entscheidende Untersuchung um Krankheiten, die zu einer erhöhten Konzentration von Propionylcarnitin C3 führen, voneinander abzugrenzen. Es zeigt sich bei Patienten mit isolierten Methylmalonazidurien ein charakteristisches Muster der Metabolite mit massiv erhöhten Konzentrationen von Methylmalonsäure, 3-Hydroxy-Propionsäure und Methylzitat im Urin. Da es sich bei der Untersuchung der organischen Säuren im Urin um eine semi-quantitative Methode handelt, können keine Cut-off-Werte angegeben werden. Die molekulargenetische Untersuchung des <i>MMUT</i> -

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	, <i>MMAA</i> - und <i>MMAB</i> -Gens wird außerdem zur Diagnosekonfirmation empfohlen.
DGNS	Aminosäuren im Plasma: altersspezifische Referenzwerte t-Homocystein im Serum: altersspezifische Referenzwerte Organische Säuren im Urin: altersspezifische Referenzwerte bzw. qualitativer Nachweis von Metaboliten

18. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	In der internationalen Leitlinie wird die Untersuchung der organischen Säuren im Urin mit dem höchsten Empfehlungsgrad empfohlen (Forny et al. 2021)
DGNS	Siehe 17: Alle Verfahren sind standardisiert

E. Outcomes

19. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (Angaben zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf isolierte Methylmalonazidämien ermöglicht eine Identifizierung der Kinder bereits asymptomatisch oder früh symptomatisch auch bei <i>early onset</i> -Verlaufsformen. So können betroffene Kinder früh einer spezifischen metabolischen Therapie und der regelmäßigen interdisziplinären Betreuung in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum zugeführt werden, insbesondere sollen schwerwiegende Komplikationen der ersten Entgleisung verhindert werden (Heringer et al. 2016; Haijes et al. 2020, Dionisi-Vici et al. 2006).

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Einschätzende(r)	Antwort
	Inwiefern das Auftreten von Langzeit-komplikationen durch die metabolische Therapie bzw. eine frühe Leber-Transplantation reduziert oder verzögert und die Lebensqualität angehoben werden kann (Bösch et al. 2022), muss anhand größerer internationaler Kohorten strukturiert untersucht werden. Zusätzlich bleibt Familien früh diagnostizierter Kinder die Belastung einer langen diagnostischen Odyssee erspart.
DGNS	Mortalität, Morbidität reduziert, Lebensqualität

20. Welche Erhebungsinstrumente halten Sie hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und Lebensqualität für geeignet? Bitte belegen Sie Ihre Aussagen nach Möglichkeit mit geeigneten Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	In der internationalen Leitlinie ist ein detailliertes Monitoring für Patienten mit Methylmalonazidurie empfohlen (Baumgartner et al. 2014; Forny et al. 2021). Es umfasst: Stoffwechselfparameter, Überwachung der Diät und des Ernährungsstatus und die gezielte Suche nach Langzeitkomplikationen. Zur Erhebung der Health related quality of life haben Zeltner et al. einen spezifischen Fragebogen entwickelt und erste Ergebnisse publiziert (Zeltner et al. 2017; Bösch et al. 2022)
DGNS	Siehe E-IMD Register Intellektuelle Entwicklung: IQ/EQ-Tests Anzahl metabolischer Krisen/Krankenhausaufenthalte Prüfung Nierenfunktion QoL-Fragebögen (PedsQL, KINDL, krankheitsspezifisch Zeltner 2016))

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

F. Wirtschaftlichkeit

21. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings der Zielerkrankung pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund des analytischen Setups ist die Einzelbetrachtung der Methylmalonazidurien isoliert ohne die im Two Tier-Screeningalgorithmus (Gramer et al 2017, Gramer et al 2020) ebenfalls integrierten Zielerkrankungen Homocystinurien, Propionazidämie und den Vitamin B ₁₂ -Mangel nicht möglich. Diese Einschätzung wird auch von anderen Screening-Pilotprojekten geteilt (Pajares et al. 2021). Die Kosten des kombinierten Screenings auf Vitamin B ₁₂ -Mangel, Homocystinurien, Propionazidämie und Methylmalonazidurien (Gramer et al 2017; Gramer et al 2020) belaufen sich auf 11,00 € pro Probe.
DGNS	Tandem-MS primär: Keine nennenswerten Zusatzkosten. 2nd tier: Tandem-MS MMA/Propionylcarnitin: 30€/Probe

G. QS-Maßnahmen

22. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening der Zielerkrankung, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja, bezogen auf die Inzidenz der Krankheit sind genügend Stoffwechselzentren (Labore und Behandlungszentren) in Deutschland vorhanden, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen. Für Patienten mit isolierten Methylmalonazidämien bestehen bezogen auf die Inzidenz der Krankheiten genügend Stoffwechselzentren in Deutschland, um die Abklärung nach auffälligem NGS durchzuführen und um die Patienten langfristig kompetent zu betreuen.
DGNS	ja

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

23. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachliche/personelle/apparative Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening der Zielerkrankung für erforderlich?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Für den hier eingesetzten 1 st Tier und den 2 nd Tier kommen solche Vorgaben in Betracht, die allgemein für säulenbasierte LC-MS/MS-basierte Methoden gelten, d.h. ISO 15189, RiliBÄK, Eurachem; Validierung eines In-House-Verfahrens; Akkreditierung nach DIN/EN/ISO 15189, MTA, wissenschaftlicher Mitarbeiter, Stoffwechsel-spezialist.
DGNS	Entsprechen denen des bisherigen Neugeborenen Screenings DIN EN-ISO 15189 und RILIBÄK

24. Wie sollte ein solches Screening organisiert sein (z. B. optimaler Testzeitpunkt, Labortestverfahren, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Das Screening auf isolierte Methylmalonazidurien sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Die veröffentlichten Studien belegen, dass eine Frühdiagnose und frühe Behandlung die Symptomatik der isolierten Methylmalonazidurien abmildern und damit die Morbidität verbessern können. Abnahmezeitraum und -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Bezüglich der Labortestverfahren sind die geeigneten Parameter Propionylcarnitin C3 und die C3/C2-Ratio. Bei auffälligen Befunden folgt die Bestimmung von Methylmalonsäure, Methylzitat und 3-OH-Propionsäure aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020).
DGNS	Redundant, siehe oben

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

H. Sonstige Aspekte

25. Welche labortechnischen Voraussetzungen müssen beachtet werden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2 nd Tier-Methoden bestimmt werden sollen, sind für diese LC-MS/MS- Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensitiver als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden (Monostori et al. 2017). Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin B ₁₂ -Mangel, den Remethylierungsstörungen, den Methylmalonazidurien und der Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2 nd Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom ist ein solches System geeignet.
DGNS	Ausreichende Kapazität Tandem-MS-Geräte für Second tier Testung Analytische Kompetenz für Herstellung und Betrieb LDT (im Fall der Nichtverfügbarkeit von CE-IVD Diagnostika)

26. Bitte benennen Sie die beste verfügbare Evidenz (Studienlage) zur Diagnostik und Therapiemöglichkeiten der Zielerkrankung. Bitte belegen Sie Ihre Aussagen mit den entsprechenden Studien.

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ein NGS auf isolierte Methylmalonazidurien ist im kombinierten Screeningalgorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) möglich und praktikabel. Zur Bestätigungsdiagnostik und die Therapie der isolierten Methylmalonazidurien liegen internationale evidenzbasierte Empfehlungen in revidierter Fassung vor (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). In der Kombination der frühen Identifizierung durch das NGS, der Abklärungsdiagnostik und der empfohlenen Therapie ist für die betroffenen Menschen eine Vermeidung oder Verminderung der klinischen Symptomatik möglich (Heringer et al. 2016, Haijes et al. 2020, Dionisi-Vici et al. 2006, Weiss et al. 2020). Daten aus prospektiven Studien stehen für den Langzeitverlauf auf Grund der Seltenheit der Erkrankung und der kurzen Beobachtungszeiträume seit Einführung von Neugeborenen-Screeningprogrammen in anderen europäischen Ländern und im Rahmen von Pilotprojekten noch nicht zur Verfügung.
DGNS	Forny et al. Guidelines

27. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien oder Pilotprojekte zum Screening der Zielerkrankung?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Ja. Es gibt derzeit laufende Studien in Deutschland: 1-3: Es gibt an den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg NGS-Pilotprojekte, die auch das Screening auf neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel erfassen. Eine gemeinsame Publikation der Ergebnisse dieser Pilot-Panel wird in 2023 erwartet. 4: Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen (NGS 2025, Studienleiter Prof. Kölker), die auch den neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel einschließt. Aus dieser Studie sind bereits die ersten Daten zum Outcome der im NGS identifizierten Kinder mit Vitamin B₁₂-Mangel hervorgegangen (Mütze et al. 2021). Eine weitere Auswertung der Entwicklung der Kinder nach Identifizierung im Pilotpanel befindet sich gerade in der statistischen Auswertung und wird zeitnah publiziert (Reischl-Hajiabadi/Mütze et Kölker 2023 in Vorbereitung) 5–6: Zusätzlich gibt es zwei bedeutende europäisch initiierte internationale Beobachtungsstudien mit Beteiligung vieler deutscher Stoffwechselzentren: – European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD; https://www.e-imd.org; Koordinator: Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Universität Heidelberg): Diese internationale Beobachtungsstudie umfasst bereits 1616 Patienten (davon 214 mit isolierten Methylmalonazidurien; Stand Januar 2023). Aus der E-IMD-Forschungsgruppe sind in diesem Feld bedeutende Arbeiten hervorgegangen, die auch in dieser Stellungnahme zitiert wurden, u. a. Heringer et al. 2016, Baumgartner et al. 2014. – Unified European Registry for Inherited Metabolic Disorders (U-IMD; https://u-imd.org; Koordinator Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Universität Heidelberg): Diese internationale Beobachtungsstudie ist das Patientenregister des Europäischen Referenznetzwerkes für angeborene Stoffwechselerkrankungen (MetabERN; https://metab.ern-net.eu/) und umfasst alle angeborenen Stoffwechsel-erkrankungen. Bislang sind 2837 Patienten (davon 47 mit isolierten Methylmalonazidurien) eingeschlossen (Stand Januar 2023).
DGNS	Ja (Hannover, Heidelberg, München)

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

28. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Einschätzende(r)	Antwort
DGKJ	Zusammengefasst ist das Screening auf isolierte Methylmalonazidurien sehr gut in das biochemisch basierte NGS zu integrieren. Die vorhandenen Algorithmen erlauben eine hohe Sensitivität und Spezifität. Diese Erkrankung sollte immer gemeinsam mit den weiteren Zielerkrankungen neonataler Vitamin B₁₂-Mangel, Homocystinurien und isolierten und kombinierten Methylmalonazidurien erfasst werden. Patienten mit all diesen Erkrankungen werden bei einem Screening gleichermaßen erfasst, sodass ein Ausblenden der Diagnosen in der Phase der Screeninguntersuchung gar nicht möglich ist. Auch die Kosten verändern sich nicht. Schließlich sind alle erfassten Erkrankungen bzw. Diagnosen lebensentscheidend und nach einer frühen Diagnostik im NGS durch Therapien positiv beeinflussbar bzw. sogar vermeidbar. Die Gesamthäufigkeit der so gefundenen Erkrankung beträgt nach den Ergebnissen des Heidelberger Screeningprojektes NGS 2025 1:3.377 Neugeborene.
DGNS	Das Screening MMA/PA ist unvermeidlich, wenn der Vitamin-B12-Mangel (nutritiv) nach dem vorgeschlagenen Algorithmus nach Gramer gefunden werden soll. Eine Nicht-Mitteilung von PA oder MMA, weil nicht intendiert ist aufgrund des ethischen Dilemmas für die befundenen Ärzte nicht umsetzbar Die Einführung von zwei second tier Methoden für Methylmalonsäure/3-OH-Propionat/MCA sowie Homocystein steigert die Gefahr, dass nicht genügend Probenmaterial im Erstscreening verfügbar ist. Eine sofortige Kontrollanforderung würde bei der Verdachtsdiagnose MMA/PA immer zu einer Hospitalisierung führen.

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

IV. Literaturlisten

a. Literaturliste von DGKI

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Baumgartner MR; Hörster F; Dionisi-Vici C; Haliloglu G; Karall D; Chapman KA; Huemer M; Hochuli M; Assoun M; Ballhausen D; Burlina A; Fowler B; Grünert SC; Grünewald S; Honzik T; Merinero B; Pérez-Cerdá C; Scholl-Bürgi S; Skovby F; Wijburg F; MacDonald A; Martinelli D; Sass JO; Valayannopoulos V; Chakrapani A
	TI:	Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 2/9 (130) / 2014
2	AU:	Dionisi-Vici C; Deodato F; Röschinger W; Rhead W; Wilcken B
	TI:	'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry
	SO:	J Inherit Metab Dis / 29/2-3 (383-9) / 2006
3	AU:	Forny P; Hörster F; Ballhausen D; Chakrapani A; Chapman KA; Dionisi-Vici C; Dixon M; Grünert SC; Grünewald S; Haliloglu G; Hochuli M; Honzik T; Karall D; Martinelli D; Molema F; Sass JO; Scholl-Bürgi S; Tal G; Williams M; Huemer M; Baumgartner MR
	TI:	Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (566-592) / 2021
4	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
5	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
6	AU:	Haijes HA; Molema F; Langeveld M; Janssen MC; Bosch AM; van Spronsen F; Mulder MF; Verhoeven-Duif NM; Jans JJM; van der

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		Ploeg AT; Wagenmakers MA; Rubio-Gozalbo ME; Brouwers MCGJ; de Vries MC; Langendonk JG; Williams M; van Hasselt PM
	TI:	Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: what to aim, expect, and evaluate from newborn screening?
	SO:	Inherit Metab Dis / 43/3 (424-437) / 2020
7	AU:	Heringer J; Valayannopoulos V; Lund AM; Wijburg FA; Freisinger P; Barić I; Baumgartner MR; Burgard P; Burlina AB; Chapman KA; I Saladelafont EC; Karall D; Mühlhausen C; Riches V; Schiff M; Sykut-Cegielska J; Walter JH; Zeman J; Chabrol B; Kölker S
	TI:	Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / 39/3 (341-353) / 2016
8	AU:	Hörster F; Baumgartner MR; Viardot C; Suormala T; Burgard P; Fowler B; Hoffmann GF; Garbade SF; Kölker S; Baumgartner ER
	TI:	Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB)
	SO:	Pediatr Res / 62/2 (225-30) / 2007
9	AU:	Hörster F; Tuncel AT; Gleich F; Plessl T; Froese SD; Garbade SF; Kölker S; Baumgartner MR; Additional Contributors from E-IMD
	TI:	Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cblA and mut
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/1 (193-214) / 2021
10	AU:	Hörster F; Garbade SF; Zwickler T; Aydin HI; Bodamer OA; Burlina AB; Das AM; De Klerk JBC; Dionisi-Vici C; Geb S; Gökçay G; Guffon N; Maier EM; Morava E; Walter JH; Schwahn B; Wijburg FA; Lindner M; Grünwald S; Baumgartner MR; Kölker S
	TI:	Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters
	SO:	Inherit Metab Dis / 32/5 (630) / 2009
11	AU:	Kölker S; Garcia-Cazorla A; Valayannopoulos V; Lund AM; Burlina AB; Sykut-Cegielska J; Wijburg FA; Teles EL; Zeman J; Dionisi-Vici C; Barić I; Karall D; Augoustides-Savvopoulou P; Akglaede L; Arnoux JB; Avram P; Baumgartner MR; Blasco-Alonso J; Chabrol B; Chakrapani A; Chapman K; I Saladelafont EC; Couce ML; de Meirleir L; Dobbelaere D; Dvorakova V; Furlan F; Gleich F; Gradowska W; Grünwald S; Jalan A; Häberle J; Haege G;

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		Lachmann R; Laemmle A; Langereis E; de Lonlay P; Martinelli D; Matsumoto S; Mühlhausen C; de Baulny HO; Orteiz C; Peña-Quintana L; Ramadža DP; Rodrigues E; Scholl-Bürgi S; Sokal E; Staufner C; Summar ML; Thompson N; Vara R; Pinera IV; Walter JH; Williams M; Burgard P
	TI:	The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1041-57) / 2015
12	AU:	Martín-Rivada Á; Cambra Conejero A; Martín-Hernández E; Moráis López A; Bélanger-Quintana A; Cañedo Villarroja E; Quijada-Fraile P; Bellusci M; Chumillas Calzada S; Bergua Martínez A; Stanescu S; Martínez-Pardo Casanova M; Ruíz-Sala P; Ugarte M; Pérez González B; Pedrón-Giner C
	TI:	Newborn screening for propionic, methylmalonic acidemia and vitamin B12 deficiency. Analysis of 588,793 newborns
	SO:	J Pediatr Endocrinol Metab / 35/10 (1223-1231) / 2022
13	AU:	Monostori P; Klink G; Richter S; Baráth Á; Fingerhut R; Baumgartner MR; Kölker S; Hoffmann GF; Gramer G; Okun JG
	TI:	Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: Second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders
	SO:	PLoS One / 12/9 (e0184897) / 2017
14	AU:	Pajares S; Arranz JA; Ormazabal A; Del Toro M; García-Cazorla Á; Navarro-Sastre A; López RM; Meavilla SM; de Los Santos MM; García-Volpe C; de Aledo-Castillo JMG; Argudo A; Marín JL; Carnicer C; Artuch R; Tort F; Gort L; Fernández R; García-Villoria J; Ribes A
	TI:	Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B12 related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 16/1 (195) / 2021
15	AU:	Weiss KJ; Röschinger W; Blessing H; Lotz-Havla AS; Schiergens KA; Maier EM
	TI:	Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million Dried Blood Spots
	SO:	Ann Nutr Metab / 76/4 (268-276) / 2020

Einschätzungen zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Nr.	Feldbezeichnung	Text
16	AU:	Zeltner NA; Baumgartner MR; Bondarenko A; Ensenaer R; Karall D; Kölker S; Mühlhausen C; Scholl-Bürgi S; Thimm E; Quitmann J; Burgard P; Landolt MA; Huemer M
	TI:	Development and Psychometric Evaluation of the MetabQoL 1.0: A Quality of Life Questionnaire for Paediatric Patients with Intoxication-Type Inborn Errors of Metabolism
	SO:	JIMD Rep / 37 (27-35) / 2017
	AU:	Dello Strologo L; Spada M; Vici CD; Atti MCD; Rheault M; Bjerre AK; Boyer O; Calvo PL; D'Antiga L; Harshman LA; Hörster F; Kölker S; Jahnukainen T; Knops N; Krug P; Krupka K; Lee A; Levtchenko E; Marks SD; Stojanovic J; Martelli L; Mazariegos G; Montini G; Shenoy M; Sidhu S; Spada M; Tangeras T; Testa S; Vijay S; Wac K; Wennberg L; Concepcion W; Garbade SF, Tönshoff B
	TI:	Renal outcome and plasma methylmalonic acid levels after isolated or combined liver or kidney transplantation in patients with methylmalonic acidemia: A multicenter analysis
	SO:	Mol Genet Metab / 137/3 (265-272) / 2022
	AU:	Molema F; Martinelli D; Hörster F; Kölker S; Tangeraas T; de Koning B; Dionisi-Vici C; Williams M; additional individual contributors of MetabERN
	TI:	Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (593-605) / 2021
	AU:	Sen K; Burrage LC; Chapman KA; Ginevic I; Mazariegos GV; Graham BH; ACMG Therapeutics Committee
	TI:	Solid organ transplantation in methylmalonic acidemia and propionic acidemia: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)
	SO:	Genet Med / 15:100337 / 2022
	AU:	Bösch F; Landolt MA; Baumgartner MR; Fernandez S; Forny P; Gautschi M; Grünert SC; Häberle J; Horvath C; Karall D; Lampis D; Rohrbach M; Scholl-Bürgi S; Szinnai G; Huemer M
	TI:	Caregiver burden, and parents' perception of disease severity determine health-related quality of life in paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism
	SO:	Mol Genet Metab Rep / 31:100876 / 2022

b. Literaturliste von DGNS

1. Newborn screening for homocystinurias: Recent recommendations versus current practice Rebecca Keller, Petr Chrastina, Markéta Pavlíková, Sofia Gouveia, Antonia Ribes, Stefan Kölker, Henk J. Blom, Matthias R. Baumgartner, Josef Bártl, Carlo Dionisi-Vici, Florian Gleich...J Inherit Metab Dis (2015) 38:1007–1019
2. Vitamin B12 Deficiency in Newborns and their Mothers—Novel Approaches to Early Detection, Treatment and Prevention of a Global Health Issue* Current Medical Science 0(5):801-809,2020
3. Leukoencephalopathies Associated with Disorders of Cobalamin and Folate Metabolism. DOI [http://dx.doi.org/ 10.1055/s-0032-1306389](http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1306389).
4. Grünert SC, Müllerleile S, de Silva L, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. J Inherit Metab Dis 2012;35(1):41-49. 10.1007/s10545-011-9419-0.
5. Comparison of methods of initial ascertainment in 58 cases of propionic acidemia enrolled in the inborn errors of metabolism information system reveals significant differences in time to evaluation and symptoms at presentation. McCrory NM, Edick MJ, Ahmad A, et al.J Pediatr 2017;180:200-205
6. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionicacidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluatefrom newborn screening?
7. Hanneke A. Haijes , Femke Molema, Mirjam Langeveld, Mirian C. Janssen, Annet M. Bosch, Francjan van Spronsen, Margot F. Mulder, Nanda M. Verhoeven-Duif, Judith J.M. Jans, Ans T. van der Ploeg, Margreet A. Wagenmakers, M. Estela Rubio-Gozalbo, Martijn C. G. J. Brouwers, Maaïke C. de Vries, Janneke G. Langendonk, Monique Williams, and Peter M. van Hasselt. J Inherit Metab Dis. 2020 May; 43(3): 424–437. Published online 2019 Dec 22. doi: 10.1002/jimd.12193
8. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. J Inherit Metab Dis. 2021 May; 44(3): 566–592.



Abteilung Fachberatung Medizin
Team Informationsmanagement

**Literatur aus Einschätzungen:
Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:
Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels**

AG Kinderrichtlinien

bearbeitet von:

Datum:

21.02.2023

Die Literaturliste beinhaltet 26 Referenzen:

Einschätzende:

- **DGKJ** – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann
- **DGNS** – Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Bjorke-Monsen AL, Torsvik I, Saetran H, Markestad T, Ueland PM. Common metabolic profile in infants indicating impaired cobalamin status responds to cobalamin supplementation. *Pediatrics* 2008;122(1):83-91.

Einschätzer:

DGKJ

Chittaranjan Y. Vitamin B12: an intergenerational story. In: Michaelsen K, Neufeld L, Prentice A (Eds). *Global landscape of nutrition challenges in infants and children*. 93rd Nestlé Nutrition Institute workshop, Kolkata, March 2019. Basel: Karger; 2020. S. 91-102. (Nestlé Nutrition Workshop; Band 93).

Einschätzer:

DGNS

Dai C, Fei Y, Li J, Shi Y, Yang X. A novel review of homocysteine and pregnancy complications. *Biomed Res Int* 2021;2021:6652231.

Einschätzer:

DGNJ

DGNS

Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr* 1992;121(5 Pt 1):710-714.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Abdoh G, Ben-Omran T, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B(12) deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany. *World J Pediatr* 2017;13(2):136-143.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mutze U, et al. Newborn screening for vitamin B(12) deficiency in Germany-strategies, results, and public health implications. *J Pediatr* 2020;216:165-172.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Okun JG, et al. High incidence of maternal vitamin B(12) deficiency detected by newborn screening: first results from a study for the evaluation of 26 additional target disorders for the German newborn screening panel. *World J Pediatr* 2018;14(5):470-481.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Gramer G, Hoffmann GF. Vitamin B(12) deficiency in newborns and their mothers-novel approaches to early detection, treatment and prevention of a global health issue. *Curr Med Sci* 2020;40(5):801-809.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Hoffmann GF. Vitamin-B12-Mangel im Neugeborenen- und Säuglingsalter – Ursachen, Früherkennung, Diagnostik und Vorstellung eines primär oralen Behandlungsschemas. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 02.09.2020 [Epub ahead of print].

Einschätzer:

DGKJ

Hannibal L, Lysne V, Bjorke-Monsen AL, Behringer S, Grunert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci* 2016;3:27.

Einschätzer:

DGKJ

Held PK, Singh E, Scott Schwoerer J. Screening for methylmalonic and propionic acidemia: clinical outcomes and follow-up recommendations. *Int J Neonatal Screen* 2022;8(1):13.

Einschätzer:

DGKJ

Herrmann W, Geisel J. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B-12 status. *Clin Chim Acta* 2002;326(1-2):47-59.

Einschätzer:

DGNS

Herrmann W, Obeid R. Ursachen und frühzeitige Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105(40):680-685.

Einschätzer:

DGNS

Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):21-48.

Einschätzer:

DGKJ

Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1007-1019.

Einschätzer:

DGKJ

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Irevall T, Axelsson I, Naumburg E. B12 deficiency is common in infants and is accompanied by serious neurological symptoms. *Acta Paediatr* 2017;106(1):101-104.

Einschätzer:

DGKJ

Jain R, Singh A, Mittal M, Talukdar B. Vitamin B12 deficiency in children: a treatable cause of neurodevelopmental delay. *J Child Neurol* 2015;30(5):641-643.

Einschätzer:

DGKJ

Ljungblad UW, Lindberg M, Eklund EA, Saeves I, Sagredo C, Bjorke-Monsen AL, et al. A retrospective evaluation of the predictive value of newborn screening for vitamin B12 deficiency in symptomatic infants below 1 year of age. *Int J Neonatal Screen* 2022;8(4):66.

Einschätzer:

DGKJ

Mütze U, Syrbe S, Kölker S. Vitamin B12-Mangel im ersten Lebensjahr. In: Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED). In: Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz (Eds). *ESPED - Jahresbericht 2021*. Mainz: JGU Universitätsmedizin; 2021. S. 35-36.

Einschätzer:

DGKJ

Mütze U, Walter M, Keller M, Gramer G, Garbade SF, Gleich F, et al. Health outcomes of infants with vitamin B(12) deficiency identified by newborn screening and early treated. *J Pediatr* 2021;235:42-48.

Einschätzer:

DGKJ

Pajares S, Arranz JA, Ormazabal A, Del Toro M, Garcia-Cazorla A, Navarro-Sastre A, et al. Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B(12) related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):195.

Einschätzer:

DGKJ

Reischl-Hajjabadi AT, Garbade SF, Feyh P, Weiss KH, Mutze U, Kolker S, et al. Maternal vitamin B(12) deficiency detected by newborn screening-evaluation of causes and characteristics. *Nutrients* 2022;14(18):3767.

Einschätzer:

DGKJ

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Röschinger W, Sonnschein S, Schuhmann E, Nennstiel-Ratzel U, Roscher AA, Olgemöller B. Neue Zielerkrankungen im Neugeborenen Screening: Empfehlungen aus einem Pilotprojekt. Monatsschrift Kinderheilkunde 2015;163(2):142–149.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Ströhle A, Richter M, Gonzalez-Gross M, Neuhäuser-Berthold M, Wagner KH, Leschik-Bonnet E, et al. The revised D-A-CH-reference values for the intake of vitamin B(12) : prevention of deficiency and beyond. Mol Nutr Food Res 2019;63(6):e1801178.

Einschätzer:

DGKJ

Universitätsklinikum Heidelberg. Evaluation einer Erweiterung des Neugeborenen Screenings um 28 zusätzliche Zielkrankheiten (NGS2025) [online]. DRKS00025324. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 01.10.2021. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00025324>.

Einschätzer:

DGKJ

Yilmaz S, Serdaroglu G, Tekgul H, Gokben S. Different neurologic aspects of nutritional B12 deficiency in infancy. J Child Neurol 2016;31(5):565-568.

Einschätzer:

DGKJ



Abteilung Fachberatung Medizin
Team Informationsmanagement

**Literatur aus Einschätzungen:
Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:
Früherkennung einer Homocystinurie**

AG Kinderrichtlinien

bearbeitet von:

Datum:

21.02.2023

Die Literaturliste beinhaltet 17 Referenzen:

Einschätzende:

- **DGKJ** – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann
- **DGNS** – Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening

Al-Dewik N, Ali A, Mahmoud Y, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(5):818-830.

Einschätzer:

DGKJ

Alsharhan H, Ahmed AA, Ali NM, Alahmad A, Albash B, Elshafie RM, et al. Early diagnosis of classic homocystinuria in Kuwait through newborn screening: a 6-year experience. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(3):56.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Abdoh G, Ben-Omran T, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B(12) deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany. *World J Pediatr* 2017;13(2):136-143.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mutze U, et al. Newborn screening for vitamin B(12) deficiency in Germany-strategies, results, and public health implications. *J Pediatr* 2020;216:165-172.

Einschätzer:

DGKJ

Huemer M, Baumgartner MR. The clinical presentation of cobalamin-related disorders: from acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(4):686-705.

Einschätzer:

DGKJ

Huemer M, Burer C, Jesina P, Kozich V, Landolt MA, Suormala T, et al. Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cbIE or cbIG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(5):957-967.

Einschätzer:

DGKJ

Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):21-48.

Einschätzer:

DGKJ

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1007-1019.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Keller R, Chrastina P, Pavlikova M, Gouveia S, Ribes A, Kolker S, et al. Newborn screening for homocystinurias: recent recommendations versus current practice. *J Inherit Metab Dis* 2019;42(1):128-139.

Einschätzer:

DGNS

Kozich V, Sokolova J, Morris AAM, Pavlikova M, Gleich F, Kolker S, et al. Cystathionine beta-synthase deficiency in the E-HOD registry-part I: pyridoxine responsiveness as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis. *J Inherit Metab Dis* 2021;44(3):677-692.

Einschätzer:

DGKJ

Morris AA, Kozich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2017;40(1):49-74.

Einschätzer:

DGKJ

Mütze U, Gleich F, Garbade SF, Plisson C, Aldamiz-Echevarria L, Arrieta F, et al. Postauthorization safety study of betaine anhydrous. *J Inherit Metab Dis* 2022;45(4):719-733.

Einschätzer:

DGKJ

Okun JG, Gan-Schreier H, Ben-Omran T, Schmidt KV, Fang-Hoffmann J, Gramer G, et al. Newborn screening for vitamin B(6) non-responsive classical homocystinuria: systematical evaluation of a two-tier strategy. *JIMD Rep* 2017;32:87-94.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Pajares S, Arranz JA, Ormazabal A, Del Toro M, Garcia-Cazorla A, Navarro-Sastre A, et al. Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B(12) related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):195.

Einschätzer:

DGKJ

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Peterschmitt MJ, Simmons JR, Levy HL. Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria. N Engl J Med 1999;341(21):1572-1576.

Einschätzer:

DGKJ

Universitätsklinikum Heidelberg. Evaluation einer Erweiterung des Neugeborenen Screenings um 28 zusätzliche Zielkrankheiten (NGS2025) [online]. DRKS00025324. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 01.10.2021. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00025324>.

Einschätzer:

DGKJ

Yverneau M, Leroux S, Imbard A, Gleich F, Arion A, Moreau C, et al. Influence of early identification and therapy on long-term outcomes in early-onset MTHFR deficiency. J Inherit Metab Dis 2022;45(4):848-861.

Einschätzer:

DGKJ



Abteilung Fachberatung Medizin
Team Informationsmanagement

**Literatur aus Einschätzungen:
Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:
Früherkennung einer Propionazidämie**

AG Kinderrichtlinien

bearbeitet von:

Datum:

21.02.2023

Die Literaturliste beinhaltet 24 Referenzen:

Einschätzende:

- **DGKJ** – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann
- **DGNS** – Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (EIMD) [online]. Lille (FRA): EIMD. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://www.e-imd.org/>.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Unified Registry for Inherited Metabolic Disorders (UIMD) [online]. European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN). [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://u-imd.org/>.

Einschätzer:

DGKJ

Baumgartner MR, Horster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis 2014;9:130.

Einschätzer:

DGKJ

Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. Classical organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis 2006;29(2-3):383-389.

Einschätzer:

DGKJ

Forny P, Horster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: first revision. J Inherit Metab Dis 2021;44(3):566-592.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Gramer G, Abdoh G, Ben-Omran T, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B(12) deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany. World J Pediatr 2017;13(2):136-143.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klink G, Monostori P, Mutze U, et al. Newborn screening for vitamin B(12) deficiency in Germany-strategies, results, and public health implications. J Pediatr 2020;216:165-172.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Hoffmann GF. Vitamin B(12) deficiency in newborns and their mothers-novel approaches to early detection, treatment and prevention of a global health issue. *Curr Med Sci* 2020;40(5):801-809.

Einschätzer:

DGNS

Grünert SC, Mullerleile S, de Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(1):41-49.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Haijes HA, Molema F, Langeveld M, Janssen MC, Bosch AM, van Spronsen F, et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *J Inherit Metab Dis* 2020;43(3):424-437.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Baric I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(3):341-353.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1007-1019.

Einschätzer:

DGNS

Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1041-1057.

Einschätzer:

DGKJ

McCrory NM, Edick MJ, Ahmad A, Lipinski S, Scott Schwoerer JA, Zhai S, et al. Comparison of methods of initial ascertainment in 58 cases of propionic acidemia enrolled in the inborn errors of metabolism information system reveals significant differences in time to evaluation and symptoms at presentation. *J Pediatr* 2017;180:200-205.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Monostori P, Klinke G, Richter S, Barath A, Fingerhut R, Baumgartner MR, et al.

Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders. PLoS One 2017;12(9):e0184897.

Einschätzer:

DGKJ

Mütze U, Walter M, Keller M, Gramer G, Garbade SF, Gleich F, et al. Health outcomes of infants with vitamin B(12) deficiency identified by newborn screening and early treated. J Pediatr 2021;235:42-48.

Einschätzer:

DGKJ

Pajares S, Arranz JA, Ormazabal A, Del Toro M, Garcia-Cazorla A, Navarro-Sastre A, et al. Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B(12) related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):195.

Einschätzer:

DGKJ

Universitätsklinikum Heidelberg. Evaluation einer Erweiterung des Neugeborenen Screenings um 28 zusätzliche Zielkrankheiten (NGS2025) [online]. DRKS00025324. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 01.10.2021. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00025324>.

Einschätzer:

DGKJ

Wilcken B. Leukoencephalopathies associated with disorders of cobalamin and folate metabolism. Semin Neurol 2012;32(1):68-74.

Einschätzer:

DGNS

Wongkittichote P, Ah Mew N, Chapman KA. Propionyl-CoA carboxylase - a review. Mol Genet Metab 2017;122(4):145-152.

Einschätzer:

DGKJ

Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation outcomes in patients with PA or MMA: a review of the literature. Adv Ther 2020;37(5):1866-1896.

Einschätzer:

DGKJ

Yorifuji T, Kawai M, Muroi J, Mamada M, Kurokawa K, Shigematsu Y, et al. Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications. Hum Genet 2002;111(2):161-165.

Einschätzer:

DGKJ

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Zeltner NA, Baumgartner MR, Bondarenko A, Ensenauer R, Karall D, Kolker S, et al.

Development and psychometric evaluation of the MetabQoL 1.0: a quality of life questionnaire for paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism. JIMD Rep 2017;37:27-35.

Einschätzer:

DGKJ

Zeltner NA, Landolt MA, Baumgartner MR, Lageder S, Quitmann J, Sommer R, et al. Living with intoxication-type inborn errors of metabolism: a qualitative analysis of interviews with paediatric patients and their parents. JIMD Rep 2017;31:1-9.

Einschätzer:

DGNS



Abteilung Fachberatung Medizin
Team Informationsmanagement

**Literatur aus Einschätzungen:
Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:
Früherkennung einer Methylmalonazidurie**

AG Kinderrichtlinien

bearbeitet von:

Datum:

21.02.2023

Die Literaturliste beinhaltet 33 Referenzen:

Einschätzende:

- **DGKJ** – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann
- **DGNS** – Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

European registry and network for Intoxication type Metabolic Diseases (EIMD) [online]. Lille (FRA): EIMD. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://www.e-imd.org/>.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Unified Registry for Inherited Metabolic Disorders (UIMD) [online]. European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN). [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://u-imd.org/>.

Einschätzer:

DGKJ

Baumgartner MR, Horster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. Orphanet J Rare Dis 2014;9:130.

Einschätzer:

DGKJ

Bösch F, Landolt MA, Baumgartner MR, Fernandez S, Forny P, Gautschi M, et al. Caregiver burden, and parents' perception of disease severity determine health-related quality of life in paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism. Mol Genet Metab Rep 2022;31:100876.

Einschätzer:

DGKJ

Dello Strologo L, Spada M, Vici CD, Atti MCD, Rheault M, Bjerre AK, et al. Renal outcome and plasma methylmalonic acid levels after isolated or combined liver or kidney transplantation in patients with methylmalonic acidemia: a multicenter analysis. Mol Genet Metab 2022;137(3):265-272.

Einschätzer:

DGKJ

Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W, Rhead W, Wilcken B. Classical organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. J Inherit Metab Dis 2006;29(2-3):383-389.

Einschätzer:

DGKJ

Forny P, Horster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: first revision. J Inherit Metab Dis 2021;44(3):566-592.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Gramer G, Abdoh G, Ben-Omran T, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, et al. Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B(12) deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany. *World J Pediatr* 2017;13(2):136-143.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mutze U, et al. Newborn screening for vitamin B(12) deficiency in Germany-strategies, results, and public health implications. *J Pediatr* 2020;216:165-172.

Einschätzer:

DGKJ

Gramer G, Hoffmann GF. Vitamin B(12) deficiency in newborns and their mothers-novel approaches to early detection, treatment and prevention of a global health issue. *Curr Med Sci* 2020;40(5):801-809.

Einschätzer:

DGNS

Grünert SC, Mullerleile S, de Silva L, Barth M, Walter M, Walter K, et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(1):41-49.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Haijes HA, Molema F, Langeveld M, Janssen MC, Bosch AM, van Spronsen F, et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *J Inherit Metab Dis* 2020;43(3):424-437.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Baric I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(3):341-353.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007;62(2):225-230.

Einschätzer:

DGKJ

Hörster F, Garbade SF, Zwickler T, Aydin HI, Bodamer OA, Burlina AB, et al. Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. J Inherit Metab Dis 2009;32(5):630.

Einschätzer:

DGKJ

Hörster F, Tuncel AT, Gleich F, Plessl T, Froese SD, Garbade SF, et al. Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cblA and mut. J Inherit Metab Dis 2021;44(1):193-214.

Einschätzer:

DGKJ

Huemer M, Kozich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. J Inherit Metab Dis 2015;38(6):1007-1019.

Einschätzer:

DGNS

Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. J Inherit Metab Dis 2015;38(6):1041-1057.

Einschätzer:

DGKJ

LogicBio Therapeutics. A phase 1/2, open-label, clinical study of hLB-001 gene therapy in pediatric patients with methylmalonic acidemia characterized by MMUT mutations [online]. NCT04581785. In: ClinicalTrials.gov. 08.12.2022. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04581785>.

Einschätzer:

DGKJ

Martin-Rivada A, Cambra Conejero A, Martin-Hernandez E, Morais Lopez A, Belanger-Quintana A, Canedo Villarroya E, et al. Newborn screening for propionic, methylmalonic acidemia and vitamin B12 deficiency. Analysis of 588,793 newborns. J Pediatr Endocrinol Metab 2022;35(10):1223-1231.

Einschätzer:

DGKJ

McCrory NM, Edick MJ, Ahmad A, Lipinski S, Scott Schwoerer JA, Zhai S, et al. Comparison of methods of initial ascertainment in 58 cases of propionic acidemia enrolled in the inborn errors of metabolism information system reveals significant differences in time to evaluation and symptoms at presentation. J Pediatr 2017;180:200-205.

Einschätzer:

DGKJ

DGNS

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

ModernaTX. A global, phase 1/2, open-label, dose optimization study to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of mRNA-3705 in participants with isolated methylmalonic acidemia due to methylmalonyl-CoA mutase deficiency [online]. NCT04899310. In: ClinicalTrials.gov. 14.02.2023. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04899310>.

Einschätzer:

DGKJ

ModernaTX. A phase 1/2, global open-label, extension study to evaluate the long-term safety and clinical activity of mRNA-3705 in participants previously enrolled in the mRNA-3705-P101 study [online]. NCT05295433. In: ClinicalTrials.gov. 22.12.2022. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05295433>.

Einschätzer:

DGKJ

Molema F, Martinelli D, Horster F, Kolker S, Tangeraas T, de Koning B, et al. Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: an overview on European data. J Inher Metab Dis 2021;44(3):593-605.

Einschätzer:

DGKJ

Monostori P, Klink G, Richter S, Barath A, Fingerhut R, Baumgartner MR, et al. Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders. PLoS One 2017;12(9):e0184897.

Einschätzer:

DGKJ

Pajares S, Arranz JA, Ormazabal A, Del Toro M, Garcia-Cazorla A, Navarro-Sastre A, et al. Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B(12) related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns. Orphanet J Rare Dis 2021;16(1):195.

Einschätzer:

DGKJ

Sen K, Burrage LC, Chapman KA, Ginevic I, Mazariegos GV, Graham BH, et al. Solid organ transplantation in methylmalonic acidemia and propionic acidemia: a points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2023;25(2):100337.

Einschätzer:

DGKJ

Abteilung Fachberatung Medizin / Team Informationsmanagement
Literatur aus Einschätzungen

Universitätsklinikum Heidelberg. Evaluation einer Erweiterung des Neugeborenenenscreenings um 28 zusätzliche Zielkrankheiten (NGS2025) [online]. DRKS00025324. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 01.10.2021. [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00025324>.

Einschätzer:

DGKJ

Weiss KJ, Roschinger W, Blessing H, Lotz-Havla AS, Schiergens KA, Maier EM. Diagnostic challenges using a 2-tier strategy for methylmalonic acidurias: data from 1.2 million dried blood spots. Ann Nutr Metab 2020;76(4):268-276.

Einschätzer:

DGKJ

Wilcken B. Leukoencephalopathies associated with disorders of cobalamin and folate metabolism. Semin Neurol 2012;32(1):68-74.

Einschätzer:

DGNS

Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation outcomes in patients with PA or MMA: a review of the literature. Adv Ther 2020;37(5):1866-1896.

Einschätzer:

DGKJ

Zeltner NA, Baumgartner MR, Bondarenko A, Ensenaer R, Karall D, Kolker S, et al. Development and psychometric evaluation of the MetabQoL 1.0: a quality of life questionnaire for paediatric patients with intoxication-type inborn errors of metabolism. JIMD Rep 2017;37:27-35.

Einschätzer:

DGKJ

Zeltner NA, Landolt MA, Baumgartner MR, Lageder S, Quitmann J, Sommer R, et al. Living with intoxication-type inborn errors of metabolism: a qualitative analysis of interviews with paediatric patients and their parents. JIMD Rep 2017;31:1-9.

Einschätzer:

DGNS



Wortprotokoll

einer Anhörung zum Einschätzungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Vom 9. März 2023

Vorsitzende:	Frau Dr. Lelgemann
Beginn:	10:59 Uhr
Ende:	11:37 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM):
Herr Prof. Dr. Rainer Rossi

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ):
Herr Prof. Dr. med. Georg Friedrich Hoffmann

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening (DGNS):
Frau Prof. Dr. nat. Uta Ceglarek
Herr PD. Dr. med. Martin Lindner

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ich begrüße Sie alle ganz herzlich zur 108. Sitzung des Unterausschusses Methodenbewertung, einen schönen guten Morgen! Wir starten heute mit einer mündlichen Anhörung im Rahmen des Einschätzungsverfahrens zu unserer Kinder-Richtlinie: Bewertung weiterer Zielerkrankungen im Rahmen des Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V. Und zwar geht es konkret um die Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening.

Angemeldet für diese Anhörung sind für die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening Frau Prof. Ceglarek, guten Morgen! Dann Herr Dr. Lindner, ebenfalls für die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening. Dann Herr Prof. Hoffmann für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin. Und dann begrüße ich noch Herrn Prof. Rossi für die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin.

Bevor wir beginnen, einige Vorbemerkungen organisatorischer und administrativer Art: Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung und dann später ein Wortprotokoll, das auch Bestandteil der sogenannten zentralen Dokumentation werden wird. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. Ich werde Ihnen gleich nacheinander das Wort erteilen, würde Sie aber bitten, wenn Sie dann weitere Wortbeiträge haben, sich kurz über den Chat zu melden, da reicht ein einfaches Kreuz bzw. eine ganz kurze Nachricht, dann sehe ich das hier unmittelbar auf dem Bildschirm.

Dann: Ich bedanke mich erst einmal ganz herzlich für Ihre wirklich ausführlichen schriftlichen Ausführungen, die Sie zu unseren Fragen getroffen haben; wirklich, dafür ganz herzlichen Dank! Als ich mir das angeguckt habe – ich glaube, das kann ich im Namen von allen hier sagen: Wir haben Ihnen das Leben nicht ganz leicht gemacht, weil wir Ihnen das Ganze gleich vier Mal zugeschickt haben –, habe ich gedacht: Wow, also das ist schon ordentlich Arbeit gewesen, um die wir Sie da gebeten haben. Sie sehen daran aber auch, dass wir das wirklich gelesen und gewürdigt haben. Also noch einmal an dieser Stelle mein ganz herzlicher Dank!

Vielleicht auch noch mal zur Einschätzung bzw. Einordnung dieses Ganzen, damit Sie sich später nicht wundern: Ich habe jetzt öfter mal solche Kommentare – auch durchaus verständliche Kommentare – von Mitgliedern von Fachgesellschaften gelesen. Wir sind ja noch nicht soweit, dass wir einen Beschlussentwurf haben, den wir jetzt in ein Stellungnahmeverfahren gegeben haben, sondern das Ganze dient ja im Prinzip noch der fachlichen Unterfütterung unserer laufenden Beratungen.

Es dient an sich auch dafür, dass wir gucken, ob wir den IQWiG-Auftrag, den wir bereits zur Nutzenbewertung erteilt haben, noch mal modifizieren müssen, weil wir Dinge vergessen haben. Die Fragen, die wir Ihnen gestellt haben, gingen ja weit darüber hinaus. Ich kann Ihnen versichern, dass wir das berücksichtigen im Rahmen der Beratungsverfahren, dass das also nicht umsonst war, dass Sie das so ausführlich beantwortet haben, das nur noch mal zur Einschätzung.

Damit wir jetzt gleich eine gedeihliche Anhörung haben, bedanke ich mich umso mehr natürlich, dass Sie jetzt auch mündlich an der Anhörung teilnehmen. Es ist also nicht nötig, dass Sie alles wiedergeben, was Sie in Ihren schriftlichen Stellungnahmen dargelegt haben – das ginge ja auch gar nicht –, sondern es geht jetzt darum, dass Sie auf ganz wesentliche Punkte fokussieren oder uns etwas darlegen, das Sie noch vergessen haben. Vielen Dank.

Ich rufe jetzt nach Namen auf und erteile zunächst Frau Prof. Ceglarek für die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening das Wort.

Frau Prof. Dr. nat. Ceglarek (DGNS): Vielen Dank für die Möglichkeit, noch mal zusammenfassend ganz kurz die Dinge zu präsentieren. Wir haben uns da viel Mühe gemacht, insbesondere Herr Dr. Lindner, der dann auch fachlich für Fragen zur Verfügung steht. Wir befürworten dieses Screening. Wir möchten darauf hinweisen, dass der maternale Vitamin B12-Mangel bereits intrauterin zu Schäden führt, dass man also hier diskutieren muss, ob es eigentlich eher Sinn macht, die Mutter zu betrachten, und damit verbunden den Vitamin B12-Mangel zu beseitigen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass der Vitamin B12-Mangel mit den angeborenen Stoffwechselerkrankungen, die genannt worden sind, unweigerlich zusammenhängt durch die biochemischen Wege der Aufklärung und die Parameter, die wir hier verwenden. Wir möchten damit sagen: Wenn wir das einführen, müssen wir Second-Tier-Tests einführen. Das heißt, wir brauchen immer eine zweite Blutprobe aus der gleichen Karte. Und wir haben jetzt schon ZPM für das bestehende Screening-Programm zwischen 0,5 und 1 %. Das heißt, man muss damit rechnen, dass sekundär Material anzufordern ist bei Verdacht auf diese Erkrankung, das dann indirekt zur Beunruhigung von Eltern führen könnte.

Die klassische Homocystinurie ist die einzige Erkrankung, die man auch separat betrachten kann. Das wollten wir auch noch mal von unserer Seite her bemerken, sodass diese unabhängig von den anderen beiden auch bewertet werden könnte, wenn das so gewünscht ist. Das war jetzt im Großen und Ganzen – bis auf das Ausführliche, das wir auch in den Tabellen geschrieben haben – unsere Zusammenfassung von der DGNS.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank dafür. Ich nehme an, alle Expertinnen und Experten im Raum haben das schon verstanden, ich nicht. Sie haben eben gesagt, Sie haben in 0,5 bis 1 % der Fälle – was war das? – ein unklares Ergebnis oder nicht genügend Material - -

Frau Prof. Dr. nat. Ceglarek (DGNS): Genau. Also wir kriegen ja fünf Spots derzeit. Man muss sagen, dass das nicht immer so einfach ist, das aus der Ferse zu entnehmen. Und wir haben jetzt schon mit den Zielerkrankungen und den Spots, die wir dann auch für Kontrollen und aus der gleichen Karte benötigen, nach DGNS-Daten in 0,5 bis 1 % der Fälle zu wenig Material. Das heißt, wir müssen einfach noch mal eine Kontrolle anfordern, weil wir das nicht weiter abklären können aus der ersten Screening-Karte.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es Ergänzungen von Ihnen? – Herr Dr. Lindner.

Herr PD. Dr. med. Lindner (DGNS): Ich habe jetzt keine Ergänzungen zu Frau Ceglareks Ausführungen, was die Grundkrankheiten betrifft. Sie sagte, wenn B12 screenen, dann ist auch Methylmalonazidurie, Propionazidurie in allen Formen dabei. Die klassische Homocystinurie kann extra gescreent werden. Und für weitere Fragen zu den Krankheiten stehe ich Ihnen vollauf gern zur Verfügung.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ganz herzlichen Dank! Dann würde ich jetzt weitergeben an Herrn Prof. Hoffmann für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.

Herr Prof. Dr. med. Hoffmann (DGKJ): Herzlichen Dank! Frau Ceglarek hat das hervorragend zusammengefasst. Ich würde noch ergänzen wollen, weil wir ja seit zehn Jahren ein großes Pilotprojekt haben, in dem wir diese Sachen auch evaluieren, sodass ich dann zusätzlich berichten kann, gerade zu dem Aspekt der Mütter.

Wir hatten das auch ursprünglich angenommen, dass man durch eine leichte Veränderung oder eine sorgfältigere – das meine ich nicht böseartig – Vorsorge in der Schwangerschaft gute Parameter hätte, die eigentlich gut darauf hinweisen müssten, dass die Mutter einen B12-Mangel hat. Denn der B12-Mangel ist eben ein rein alimentärer – durch die Mutter verursacht – und nichts Genetisches und verursacht dann aber genau die gleichen Veränderungen wie diese angeborenen Stoffwechselerkrankheiten.

Wir haben erstaunlicherweise festgestellt, dass die Vorsorgebücher oder -hefte der Schwangerschaften, auch wenn sie vollständig ausgefüllt werden, in weit über der Hälfte nicht eindeutig waren, man muss das komplett umarbeiten. Also wir haben einige medizinische Hinweise, die wir als Ärzte gut kennen. Und die sind bei den meisten Frauen – also knapp über der Hälfte der Frauen, die dann ein Kind mit einem schweren B12- oder einem deutlichen B12-Mangel biochemisch haben und auch selbst dann in der weiteren Abklärung gefunden werden, dass sie eine entsprechende Magenkrankheit in der Regel hatten – ist das leider in der jetzigen Form nicht sehbar und ist wahrscheinlich auch sehr schwierig, denn man kann nicht einfach nur mit dem Blutbild gehen, das hatten wir auch angenommen. Also da zeigen sie typische Veränderungen, die sind aber eben, wie ich es jetzt ausgeführt habe, so gar nicht mal in der Mehrzahl vorhanden, sodass es nach unserer Einschätzung wichtig ist, darüber noch mal nachzudenken oder das auch mit den gynäkologischen Kollegen und mit den Ernährungsmedizinern zu optimieren. Aber es würde nicht wirklich zufriedenstellend sein, wenn man denn angeben würde, dass man den B12-Mangel damit verhindert.

Es gab auch eine weitere Untersuchung, die gezeigt hat, dass im weiteren Verlauf des ersten Lebensjahres eine ganze Reihe von Kindern wiederum neu einen B12-Mangel kriegt, das ist eben rein alimentär. Wenn die ab dem zweiten, dritten Monat ungenügend ernährt werden, entwickeln die einen B12-Mangel, das muss man sich klarmachen. Aber mit der Methode, die hier vorliegt, und auch aus den Guthrie-Karten kann man einen B12-Mangel bei den Neugeborenen eindeutig feststellen. Also das nur, weil es immer wieder heißt: „Der Mutter schadet der ja auch, warum geht man nicht“ – und die sind ja zur Schwangerschaftsvorsorge. Da haben wir das über die Jahre gelernt, weil wir ja, ich glaube, jetzt über 100 Kinder oder sogar 150 haben mit dieser Konstellation. Und das ist nicht einfach oder nicht nur durch Fortbildungen oder eine deutlichere Erinnerung zu machen.

Das Weitere wurde schon gesagt, wobei noch hervorzuheben ist, dass jetzt durch die Erfahrung mit diesen inzwischen über 600 000 Kindern, die wir untersucht haben, dass, wenn man nicht die Homocystinurie einschließt, man dann über die C3 geht und die Methylmalonazidurie und die anderen Krankheiten halt sieht, aber dann das Homocystein als Second Tier braucht, weil wiederum sonst – oder weil dann zu viele Falsch-Positive werden, auch beim B12-Mangel bräuchte man es. Das war der Grund, aus dem wir gesagt haben: Die gehören alle zusammen. – Es müssen dann eben zusätzliche Geräte in die Labore, und darum hatten wir auch diese Kostenschätzung. Also das würde dann mit einem Extragerät fürs Homocystein verbunden sein und das muss sich eben auch in der Investition widerspiegeln.

Das wollte ich ergänzen. Vielleicht gibt es dazu noch Fragen, weil wir, glaube ich, die einzigen sind, die das mit der Komplexität screenen – und dann eben auch mit diesen Ergebnissen, dass wir nur ein Hundertstel Promille an Falsch-Positiven haben. Das waren alles schon Themen in den vorherigen Sitzungen, ganz am Anfang, als das Screening eingeführt wurde, also das erweiterte, weil das C3 automatisch auf MMA und PA, also Methylmalon- und Propionazidämie, hinzeigt, aber eben mit Sensitivität und Spezifität nur mit neuen Geräten und in dieser Kombination geht. Aber das ist schon relativ komplex. Sie hatten ja die anderen 15 weiteren genetischen Krankheiten, die noch Unterformen bilden, gar nicht genannt, die aber alle gut behandelbar sind – und in der Regel auch mit B12. Das noch als Ergänzung. Ich hoffe, es ist zumindest für die Ärztinnen und Ärzte klar. Das Grundthema wollte ich darum noch mal erwähnen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Lieber Herr Prof. Hoffmann, ganz herzlichen Dank. Zumindest kann ich für mich als Ärztin sprechen: Ich hoffe, es rudimentär verstanden zu haben. Nein, Scherz beiseite. Ich bin Ihnen insbesondere dankbar für die Hinweise bezüglich der uns erwartenden Schwierigkeiten bei der Detektion eines möglichen Vitamin B12-Mangels in der Schwangerschaft. Das ist also dann doch nicht so ganz einfach, wie wir damit umgehen. Dafür bin ich Ihnen sehr dankbar und auch für Ihre anderen Einordnungen in diesem Zusammenhang. – Dann verbleibt noch Herr Prof. Rossi für die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin. Bitte, Herr Prof. Rossi, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Rainer Rossi (DGPM): Danke schön. Also meine Rolle hier – und das war auch so abgestimmt – ist gar nicht inhaltlich, denn da stimmen wir auch als Fachgesellschaft den Ausführungen von Herrn Hoffmann und den Neugeborenenenscreenern komplett zu.

Der Aspekt, den ich einbringen möchte, ist der Aufklärungsaspekt. Über das Neugeborenenenscreening muss aufgeklärt werden, wird aufgeklärt. Und wichtig ist, dass etwa 200 000 Neugeborene in Deutschland in Kliniken geboren werden, in denen ein Pädiateer nicht unmittelbar anwesend ist. In diesem Fall sind also die Gynäkologen diejenigen, die diese Aufklärung machen müssen. Die brauchen die entsprechenden Informationen dazu. Denn wenn ich als Pädiateer über gynäkologische Dinge aufklären würde, dann wäre das ja auch nicht gut. Und dieser Aufklärungsaufwand, der betrieben wird und wegen der Zahl und der Seltenheit der Erkrankungen immer komplexer wird, muss in dem ganzen Neugeborenenenscreening berücksichtigt werden.

Zu inhaltlichen Fragen gibt es überhaupt keinen Dissens zwischen unseren Fachgesellschaften. Ich begrüße das ausdrücklich. Ich bin seit vielen Jahren Mitglied der Neugeborenenenscreening-Kommission für die Neonatologen. Von daher ist das für mich vollkommen unzweifelhaft. Der Aufklärungsaspekt ist das Einzige, was wir als Fachgesellschaft da noch mal hineinbringen wollen. – Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, insbesondere auch für die Fokussetzung. – Ich würde jetzt, wenn Ihrerseits kein Ergänzungsbedarf besteht, die Runde eröffnen für Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses. – Frau Uschold, bitte.

Frau Uschold (GKV-Spitzenverband): Auch von meiner Seite noch mal ganz herzlichen Dank für die Ausführungen. Ich finde, dadurch wird erst klar, dass wir hier nicht nur auf Vitamin B12-Mangel screenen, sondern auch auf drei andere durchaus relevante Erkrankungen, das ist einfach vorher nicht so klar geworden, weil man immer so getan hat, als ob das ein Screening ist. Ich glaube, ich habe auch verstanden – und das ist auch mir beim Durchlesen klar geworden –, dass es natürlich das Neugeborenenenscreening insgesamt vor Herausforderungen stellt, weil sowohl mit der Blutprobe als auch mit der Aufklärung kommen noch mal vier durchaus komplexe Zielerkrankungen dazu. Ich habe jetzt auch gar keine Verständnisfragen und auch zum IQWiG-Auftrag.

Das Einzige, was mich noch interessieren würde: Sie schreiben hier am Ende immer wieder, dass es dazu noch deutsche Studien gibt, die laufen, und dass es ein europäisches Netzwerk gibt, das hier Studien macht. Da wäre meine Frage: Machen die das nach dem gleichen Algorithmus, wie das jetzt dargestellt worden ist, oder gibt es da verschiedene Algorithmen, wie man diese Zielerkrankungen detektieren kann?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Bitte, Herr Prof. Hoffmann.

Herr Prof. Dr. med. Hoffmann (DGKJ): Ja, weil das ja auch unsere Daten sind. In Deutschland gibt es zwei unterschiedliche – vom Ansatz – Studien, also ergänzende Untersuchungen, die alle diese Krankheiten umfassen. Und die umfassen dann jeweils zusammen zwei Drittel der deutschen Neugeborenen. Die Ansätze sind etwas anders, obwohl es die gleichen Krankheiten sind, und darauf beruhte auch mein schon kurz dargestellter Ansatz. Also in München und in Hannover – das sind dann, glaube ich, knapp 370 000 Neugeborene – wird primär über C3 gescreent und Homocystein als Second Tier gemacht. Und da ist die Sensitivität und Spezifität vor allem für den nutritiven, also den nicht genetischen, B12-Mangel in beiden Richtungen schlechter. Da kann man wieder – in der Studie natürlich –, da setzt man die Cut-offs anders, damit man nicht eben diese Beunruhigung, die automatisch ein auffälliger Befund – das ist ja noch keine Diagnose – hervorruft.

Auf jeden Fall braucht man für eine Kontrolle eine zweite Blutprobe, nicht nur für das halbe oder das eine Prozent, das Frau Ceglarek vorhin genannt hat – oder wenn Kaffee über die Karte gelaufen ist –, sodass da sich dann zeigte, dass der B12-Mangel in beide Richtungen – allein schon von den Inzidenzen – geht. Hier kann ich nur sagen, dass wir ein gemeinsames

Paper so gut wie fertig haben – aber irgendwie hilft Corona nicht den Wissenschaftlern, obwohl sie zu Hause rumsitzen –, da haben wir die Tabellen, die sind da, die Zahlen. Wenn das IQWiG die haben will – aber das Paper ist immer noch nicht, es sollte eigentlich – also das wird jetzt eingereicht und da sieht man, dass dann die Häufigkeit des zumindest nutritiven B12-Mangels deutlich schlechter in Spezifität und Sensitivität ist als mit dem anderen Algorithmus, der das Homocystein gleich einschließt. Das ist also ein technischer Unterschied – im gleichen Land! Also insofern ist das auch reliabel. Und das ist die Ursache.

Ich würde gern noch, weil ich nicht weiß, ob man freiwillig sonst darauf kommt, zu Herrn Rossi noch ergänzen: Es geht neben der Aufklärung, zu der ja schon zu Recht klar benannt wurde, dass sie immer komplexer würde, die hat aber auch jetzt schon eine Komplexität, dass sich auch gut fortbildende Kinder- und Jugendärzte für die Stoffwechselerkrankung in der Regel nicht komplett aufklären können in der Tiefe, die vielleicht nötig wäre. Das sind eben alles genetische Sachen, die zusammenhängen. Aber da haben wir zunehmend Probleme, die ganzen Immundefekte erst recht – oder genauso. Und da müsste man schauen, dass man online, aber eben über die Fachgesellschaften, zertifizierte Fortbildungen macht. Denn man kann ja kein – also selbst die Ärzte können es nicht, diese Krankheiten – und die, die wir jetzt dazutun, sind genau die gleichen. Also das wäre nur eine zusätzliche Ergänzung: dass man hoffentlich – zum Beispiel auch in unterschiedlichen Sprachen – gute Online-Fortbildungen für 20, 25 Minuten entwickeln und anbieten sollte.

Und das letzte wichtige Problem, was nicht gut gelöst ist, ist das Neugeborenencreening. Das ist inzwischen über viele Jahre sehr gut organisiert, mit sehr guten Ergebnissen – oder zumindest, dass man es sehr gut verfolgen kann bis zur Labortür. Danach kommt das Tracking und das wird bei den Stoffwechselerkrankungen, wenn sie schwerer sind, von den Laboren gemacht. Aber zum Beispiel das Tracking, das Frau Ceglarek ansprach, wenn also eine Karte, die ja – was jetzt schon der Fall ist: dass nur 2 Felder ausgetropft sind oder, wie gesagt, Kaffee drübergelaufen ist oder sonst was, oder manchmal sieht man nur, dass die Probe nicht – also man sieht es aus den Messungen, die funktionieren nicht, egal, wie viele Parameter man daraus misst, solche Sachen, die Frühchen, die eine zweite Untersuchung bekommen müssen, da sind die nicht eingehenden Zweitkarten im Bereich, dass das in Deutschland Fünf-, Sechstausend im Jahr sind und die kommen nie. Und diese Karten zumindest, die müssten getrackt werden. Ich weiß, dass das ein Problem ist in der Konzeption der normalen Medizin, aber hier geht es um Vorsorge. Die Eltern denken ja auch nicht dran. Da kommt also ein Befund „Bitte noch eine zweite Karte ausfüllen“ – so, wie Frau Ceglarek sagte: zu wenig Material –, und da haben wir doch, weil es ja 700 000 sind, am Schluss eine offene Zahl, da sind alle in diesen DGNS-Reporten über die Jahre gleich. Und das kann man mit einem Tracking, einem Nachgehen – das ist eben nicht geregelt, und es wird in einigen Bundesländern nicht durchgeführt. Also es ist jetzt wieder Bayern, Berlin, Baden-Württemberg hat das, andere Länder nicht. Und dann, muss man sagen, ist das reine Statistik, ob ein Kind das hat oder nicht – oder wenn Kaffee über die Karte fließt, das hat ja nichts damit zu tun, ob nun ein Stoffwechseldefekt da zugrunde liegt. Und wir haben eine Häufigkeit schon jetzt von 1 auf 1 000. Das heißt, 5 Kinder haben nicht den Benefit eines Screenings, weil sie gar nicht korrekt untersucht wurden. Und je mehr Krankheiten wir reinton, je mehr senkt sich dann die kumulative Inzidenz und umso schlimmer wird das Problem. Aber das spricht natürlich nicht dafür, sinnvolle Krankheiten hineinzutun. Aber dass man nur diesen Punkt des Trackings – der ist in vielen Briefen der Screening-Kommissionen der unterschiedlichen Gesellschaften erwähnt und ist ein mit zunehmender Anzahl, zunehmender Qualität, zunehmend guten Daten auch in der Behandelbarkeit – geht der halt nicht von alleine weg, wenn Kaffee darüber fließt. Also vielleicht das nicht, nur so ein Ansatz. Aber es ist ja völlig logisch, was ich meine. Das ist jetzt hier wieder – wird das auch so sein. Es werden halt Fünf- bis Sechstausend Kinder nicht untersucht werden, weil sie sowieso nicht untersucht werden. Und dann würden auch die berühmten Methylmalonazidurie und sogar der 3-Methyl-Tetrahydrofolatreduktase-Mangel, das ist eine Homocystinurie, die würden auch nicht erwischt werden, obwohl das einzelne Kind das haben kann. Also Tracking ist neben der Aufklärung - -

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Hoffmann. Ich unterbreche Sie jetzt, weil das Problem des Trackings ist uns rauf und runter, wie Sie sicher auch wissen, vollkommen klar. Wir versuchen, dort Lösungen zu finden. Sie wissen, dass wir da bestimmte gesetzliche Vorgaben haben, die uns das Leben da sehr schwer machen. Vielleicht muss man da auch noch mal über gemeinsame Aktivitäten – das habe ich mir jetzt aufgeschrieben – nachdenken, wie wir vielleicht dann mit gemeinsamem Druck an das Ministerium herantreten können; wir haben ja bereits geschrieben.

Ich würde jetzt gern wieder auf – ich habe nachher auch noch eine Frage – die Rednerliste eingehen. Eigentlich habe ich schon ganz lange eine Wortmeldung von Frau Aenderl. Frau Aenderl, haben Sie einen anderen Aspekt?

Frau Aenderl (DKG): Ich wollte noch mal zum Thema Schwangerschaft eine Frage stellen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. Dann würde ich mal eben fragen, ob Frau Ceglarek zu dem, was Herr Hoffmann jetzt ausgeführt hat, noch Ergänzungen hat. Und dann wären Sie an der Reihe, wenn Sie einverstanden sind. Frau Ceglarek, wenn Sie zu den Ausführungen von Herrn Hoffmann eine Ergänzung haben, gerne. Und dann würde Frau Aenderl noch mal zur Schwangerschaft und zum Vitamin B12-Mangel fragen wollen.

Frau Prof. Dr. nat. Ceglarek (DGNS): Genau. Ich wollte einfach nur noch mal korrigieren, falls es nicht ganz genau verstanden wurde. Das Tracking wird von jedem Screening-Zentrum in Deutschland durchgeführt. Es gibt den Unterschied, dass es in einigen Regionen schon geregelt und auch finanziert ist und die anderen das eigentlich freiwillig machen, weil es halt im Rahmen der Dinge nicht funktioniert. Und insbesondere ist das Problem wirklich, dann vollständige Screening-Daten hinsichtlich der positiven Werte, die sich bestätigt haben, für Deutschland zu gewinnen, einfach um die Effizienz des Screenings zu beurteilen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Aber das ist uns rauf und runter bekannt. Okay. Dann würde ich jetzt übergeben an Frau Aenderl.

Frau Aenderl (DKG): Ja, meine Frage dreht sich noch mal um das Thema Schwangerschaft. Wir haben ja jetzt gehört, dass das eine durchaus häufige Ursache ist, dass es ein maternaler Mangel ist und dass es auch intrauterin schon zu Schädigungen kommen kann. Und Sie hatten ja auch schon erwähnt, dass es nicht so einfach mit einem Blutbild getan ist, dass man hier die Mütter screent. Deswegen meine Nachfrage: Gibt es denn konkrete Maßnahmen, mit denen man das Problem in der Schwangerschaft auch noch angehen könnte?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Wer mag antworten?

Herr PD. Dr. med. Lindner (DGNS): Darf ich antworten?

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Ja, ich glaube, Herr Prof. Hoffmann spricht schon die ganze Zeit, allerdings ohne, dass Sie ihn verstehen können. Aber Sie können gerne antworten, Herr Lindner.

Herr PD. Dr. med. Lindner (DGNS): Wir hatten in unseren Ausführungen geschrieben, dass analog zur Folsäure-Supplementation – so rein theoretisch, Vitamin B12-Supplementation – an alle Schwangeren – zumindest diejenigen, die Frauen abdecken würden, die aufgrund einer vegetarischen oder veganen Ernährung – und das ist die Mehrzahl – in diesen B12-Mangel gehen. Man hat damit natürlich die Autoimmungastritisbetroffenen, also eine Autoimmunkrankheit, die zu einer mangelnden Resorption von Vitamin B12 führt, immer noch nicht eingeschlossen, sodass man sagen müsste: Selbst wenn man so eine empfohlene Supplementation, von der ja bei der Folsäure bekannt ist, dass sie nur unzureichend funktioniert, dass man damit auch auf dieses Screening wahrscheinlich nicht verzichten könnte, weil solche Supplementationen ein großes Compliance-Problem aufweisen.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Prof. Hoffmann, möchten Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. med. Hoffmann (DGKJ): Ja, ich kann – Medizin ist halt ein Handwerk – berichten – und Herr Lindner war damals noch, glaube ich, involviert hier in Heidelberg -, dass wir davon ausgegangen sind, was er gerade berichtet hat. Und dann müsste man eben B12 auch ergänzen. Aus diesen jetzt gut 150 Kindern, die wir festgestellt haben, war erstaunlicherweise nur eine einzige Veganerin dabei. Die Veganer sind also ein bisschen paradox, eben komplett gut geschützt, weil die halt – gerade während der Schwangerschaft – ihre Ernährung so bewusst gestalten, dass da völlig genug B12 drin ist. Also das ist ein bisschen merkwürdig. Wir hatten das anders erwartet. Und wir sahen jede Menge unklare komische Ernährungen in der Schwangerschaft und vor allem auch zusätzlich zu der Autoimmungastritis, die jetzt eben genannt wurde, andere gastrale Erkrankungen, die der Mutter bzw. niemandem bekannt waren, sodass einfach inhaltlich das bleibt. Und man kann wirklich nicht das in der Schwangerschaft gut genug rausfinden. Man könnte jedem B12 geben und dann würden natürlich viele wegfallen, das hat Herr Lindner ja auch schon gesagt.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Prof. Hoffmann, auch noch mal für die Ergänzung, dass möglicherweise die Frauen, die sich vegan ernähren, eben ganz besonders gut darauf achten und die anderen es eben nicht tun, das kann man sich gut vorstellen.

Ich hätte noch eine Frage an Herrn Prof. Rossi. Sie haben ausgeführt, dass das immer komplizierter wird mit der Aufklärung, was mir unmittelbar einleuchtet, und natürlich auch nicht immer Kinderärzte oder Pädiater:innen vor Ort sind. Dann haben Sie gesagt: Schulungen machen – ich weiß nicht mehr, wer von Ihnen –, Online-Schulungen. Das sind aber Schulungen, die sich an die Kolleginnen und Kollegen richten? Oder wer wird geschult? Ich muss da leider noch mal nachfragen.

Herr Prof. Dr. Rainer Rossi (DGPM): Gerne, ich hatte mich sowieso gemeldet wegen der Veganerinnen. Die gut informierten Veganer – und das ist eine ganze Reihe – wissen, dass sie in der Schwangerschaft B12 nehmen müssen. Die nehmen ein ganz bestimmtes Präparat, das sie sich schicken lassen. Von daher sind die relativ gut geschützt. Der B12-Mangel in der Schwangerschaft ist tatsächlich nicht ganz so einfach zu diagnostizieren. Das Messen des Vitamins, selbst im Blut, ist sehr unzuverlässig und man braucht da schon kompliziertere Biochemie, um das in der Schwangerschaft nachzuweisen.

Zur Aufklärungsfrage: Typischerweise gibt es für die Aufklärung Flyer, die die verschiedenen Screening-Labore erstellen. Die werden auch laufend aktualisiert und sind im Grunde für die allermeisten Eltern vollkommen ausreichend. Die meisten wollen sich mit ihrem Kind beschäftigen oder sich erholen und sagen dann – das weiß ich selbst von einem guten Kollegen -: Lass mich damit in Ruhe, mit diesen Details. Ich will es gar nicht wissen. Mach das Screening und fertig. – Wenn es allerdings sehr spezifische Nachfragen gibt, dann braucht es die Möglichkeit, diese zu beantworten. Und wir hatten – leider vergeblich – versucht, mal über dieses BZgA in verschiedenen Sprachen so Aufklärung für Eltern hinzubekommen. Das hat das BZgA damals dann doch nicht als Auftrag angenommen. Das würde ich nach wie vor aber für sinnvoll halten. Wir überlegen, das über die Fachgesellschaften zu machen.

Und das Dritte sind eben die Fortbildungen für die einzelnen Mitarbeiter. Und da ist sicherlich auch über Fachgesellschaften was herzustellen, damit die einzelnen Mitarbeiter auf gelegentliche Rückfragen – die sind nicht häufig – vorbereitet sind; über die Aufklärungsbögen, die dem Screening beiliegen, hinaus. Aber noch einmal: Die meisten Eltern unterschreiben das relativ einfach und ohne große Rückfragen. Ich glaube schon, dass die Aufklärungsbögen, die juristisch alle perfekt formuliert sind, von den meisten nicht komplett zu Ende gelesen werden. Danke.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Okay. Das würde mich wundern, wenn das anders wäre. Vielen Dank, Herr Rossi. – Jetzt habe ich noch eine Wortmeldung von Herrn Lindner.

Herr PD. Dr. med. Lindner (DGNS): Ja, ich wollte im Prinzip nur ergänzen zu dem, was Herr Rossi sagte: Ich meine, wir haben hier jetzt für Sie Kurzdarstellungen der neuen Krankheiten

gegeben, und Sie haben signalisiert, dass die selbst für Ärzte nur schwer verständlich sind in der Kurzform. Und wenn wir Eltern über 30 oder 40 Krankheiten einzeln aufklären würden, wäre das ein Ding der absoluten Unmöglichkeit. Deswegen würde ich auch plädieren, dass man auf dieser Flyerbasis arbeitet. Wenn wir die in verschiedenen Sprachen auch vom G-BA zur Verfügung hätten oder von einer zentralen Institution, wäre das für die Screening-Labore wirklich ein Segen. Aber dass Eltern sich damit auseinandersetzen und das verstehen können, was wir da beschreiben, das ist, glaube ich, eine absolute Illusion. Und wenn dann jemand betroffen ist – und das ist ja nun mal weit unter 1 % der Eltern –, dann werden die über ihre einzelnen Krankheiten aufgeklärt. Aber ein Gynäkologe, der bräuchte ja zwei Stunden bei jeder Mutter und jedem Vater, um denen auch nur annähernd zu erklären, worum es da geht und was die Gefahren sind. Die Eltern haben recht, wenn sie diese Aufklärung sozusagen abhaken und sagen: Macht mal, ich habe es verstanden, es kann was passieren. – Aber es ist selten.

Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende): Vielen Dank. Vielen Dank auch für diese absolut realistische Einschätzung, dass wir uns da nicht an irgendwas versuchen, was unmöglich ist. Die wichtige Botschaft ist ja auch: Wir machen es, wir gucken, dass nichts ist. Es ist selten und wir wollen ja auch nicht, dass die Mütter oder Väter dann sagen „Oh Gott, hätten wir das doch nie angefangen mit dem Kinderkriegen“. Nein, das ist mir schon relativ ernst. Da muss man ja immer überlegen, was da geht und was nicht. Ganz herzlichen Dank dafür.

Gibt es weitere Fragen aus dem Kreis des Unterausschusses? – Das ist nicht der Fall. Gibt es Ihrerseits Ergänzungsbedarf? – Das ist auch nicht der Fall. Dann bleibt mir nur, mich zu bedanken und Ihnen einen schönen Tag zu wünschen. Und Sie hören wieder von uns, wenn wir mit einem Entwurf ins Stellungnahmeverfahren gehen für die Änderung der Richtlinie. Und bei Fragen zwischendrin wenden wir uns an Sie.

Wir bedanken uns insgesamt für die über viele Jahre gewachsene hervorragende Zusammenarbeit. Vielen Dank dafür! Machen Sie es gut!

Schluss der Anhörung: 11:37 Uhr



Anlage 2 zu den Tragenden Gründen

Dokumentation der Sachverständigenanhörung zur

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:

Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer
Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie
und Methylmalonazidurie) im erweiterten
Neugeborenen-Screening

Stand: 21. Oktober 2024

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis zu Anlage 2

- 1. Fragebögen mit Antworten zur Sachverständigenanhörung zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening**
 - 1.1 Vitamin B12-Mangel**
 - 1.2 Homocystinurie**
 - 1.3 Propionazidämie**
 - 1.4 Methylmalonazidurie**
- 2. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für das Neugeborenenenscreening zur Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenenenscreening**
- 3. Wortprotokoll der Sachverständigenanhörung**

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Einholung von Sachverständigenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im ENS. Sollten, Ihrer Meinung nach, wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Sachverständigen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie ihre Antworten abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Labor Hannover: Leistungserbringer (Routine-Diagnostiklabor, Neugeborenen-Screening)
Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer, MBA (Leiterin der Abteilung für angeborene Stoffwechselerkrankungen Ärztliche Leitung Neugeborenen-Screening und Stoffwechsellabor Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-screening (ENS)

Stand: 25.04.2024

Prävalenz	
1. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt? (Bitte differenzierte Angaben zu genetisch bedingtem Vitamin-B12-Mangel z. B. hereditärer Intrinsic-Faktor-Mangel, Imerslund-Gräsbeck-Syndrom, Transcobalamin-II-Mangel)	<u>Labor Hannover:</u> Prävalenz D: 1:5.000 bis 1:100.000 weitere Differenzierung aus dem Neugeborenen-Screening heraus nicht möglich <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Detektion neonataler (maternal bedingter) Vitamin B12-Mangel über Neugeborenen-Screening-Pilotprojekte (präsymptomatisch) in Deutschland: Häufigkeit in Abhängigkeit vom angewandten Screeningalgorithmus ca. 1:30.000 (Röschinger et al. 2015) bis 1:3.800 (Gramer et al. 2020, Gramer et al. 2018, Mütze et al. 2021; NGS-Pilotstudie NGS 2020/2025, Universitätsklinikum Heidelberg: Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324, PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann). Bei einer Geburtenzahl von ca. 700.000/Jahr entspräche das bis zu 185 neu detektierten Neugeborenen pro Jahr. Häufigkeit symptomatisch diagnostizierter Vitamin B12-Mangel im 1. Lebensjahr in Deutschland gemäß ESPED-Erhebung ca. 1:17.500 (Mütze et al. 2024). Dies entspräche pro Geburtsjahrgang in Deutschland 40 Neuerkrankungen pro Jahr. Für die genetisch bedingten Formen (hereditärer IF-Mangel, Imerslund-Gräsbeck-Syndrom und TC-II-Mangel) sind der Sachverständigen für Deutschland keine systematischen Zahlen zu Neuerkrankungen bekannt - es handelt sich aber jeweils um sehr seltene angeborene Störungen des Vitamin B₁₂-Stoffwechsels mit Häufigkeitsangaben in der Literatur < 1:1.000.000 (IF-Mangel und TC-II-Mangel) bis 1:200.000 (Imerslund-Gräsbeck-Syndrom in Skandinavien).

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

2. In welcher Ausprägung (z. B. akut, subakut, chronisch) und in welchem Alter wird derzeit die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?	<u>Labor Hannover:</u> im Rahmen des Neugeborenen-Screenings frühzeitig <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei symptomatischer Diagnosestellung erfolgt die Diagnose meist erst nach dem 5.-6. Lebensmonat. Oft fallen erste Symptome (Nichterreichen von Entwicklungsstufen bzw. Regression, muskuläre Hypotonie, Anämie, Mikrozephalie, Krampfanfälle) im Alter von 4–8 Monaten auf, die Diagnose wird meist erst mit einiger Verzögerung gestellt (Graham et al. 1992, Mütze et al. 2024). Im Rahmen von Neugeborenen-Screening Pilotprojekten werden Kinder mit neonatalem Vitamin B₁₂-Mangel präsymptomatisch detektiert (Gramer et al. 2020, Mütze et al. 2021). Eine aktuelle ESPED-Erhebung weist nach, dass ein symptomatisch diagnostizierter Vitamin B₁₂-Mangel bei Kindern, die nicht an einem Pilotprojekt mit Screening auf Vitamin B₁₂-Mangel teilgenommen hatten, 4-fach häufiger auftritt (Mütze et al. 2024)
Zeitpunkt des Screenings	
3. Bitte schildern Sie den Krankheitsverlauf und schätzen Sie die Eilbedürftigkeit der Therapie der Erkrankung ein?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Der infantile Vitamin-B₁₂-Mangel wird meist jenseits des 5.-6. Lebensmonats bei bereits bestehenden Symptomen diagnostiziert (Graham et al. 1992, Jain et al. 2015, Yilmaz et al. 2016, Mütze et al. 2024). Eine frühere Diagnose wird durch die unspezifische Symptomatik verschleiert. Initial besteht häufig zunächst eine Entwicklungsverzögerung und Gedeihstörung. Im Verlauf können hämatologische Symptome (Anämie) hinzukommen. Bei schwerem Vitamin B₁₂-Mangel kommt es im Verlauf zum Verlust erworbener Fähigkeiten, Krampfanfällen und schwerer Hirnschädigung (z.B. Hirnatrophie, bleibende Entwicklungsstörung / Intelligenzminderung). Erfolgt eine Behandlung erst nach Manifestation der Symptome, sind diese in

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	der Regel nicht mehr vollständig reversibel (Graham et al. 1992). Es besteht ein hohes Risiko für eine bleibende Entwicklungsstörung. Nach Diagnosestellung / bestätigter Verdachtsdiagnose aus dem Neugeborenen Screening sollte die Behandlung schnellstmöglich erfolgen.
Durchführung des Screenings	
4. Wie soll der Screeningalgorithmus gestaltet werden, sodass die Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden niedrig gehalten werden kann? (Rolle von Second-tier, Einfluss von Frühgeburtlichkeit, Erforderlichkeit von Kontrollblutkarte) Bitte nennen Sie dabei die empfohlenen Cut-Off-Werte und die entsprechenden Positiven Prädiktiven Werte (PPV) bei jedem Untersuchungsschritt.	<u>Labor Hannover:</u> - 1st tier: Propionylcarnitin, Methionin -> 2nd tier: Homocystein, Methionin, 2-Methylcitrat, Propionylcarnitin, MMA (LC-MS/MS) - SSW <32 gehäuft: Methionin-Erhöhung nach AS-Infusion; unspezifisch erhöhtes 2-Methylcitrat; Kontrolle bei > 32 SSW empfohlen - Methionin oft niedrig bei schlechter Bluttröpfchenqualität --> Ktr. Karte i.d.R. erforderlich - cutoffs 1st tier: C3: <5 nmol/l; Methionin 7-60 nmol/l + C3/C2, C3/C16 sowie Met/Phe Quot. -> Perzentilen-Berechnung <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Das Screeningverfahren sollte als zweistufiges Verfahren (Second-tier-Verfahren) gestaltet werden. Als Primärparameter (First-tier) werden Parameter aus der Tandem-Massenspektrometrie verwendet, die im Rahmen des Regelscreenings bereits durchgeführt wird. Verwendet werden hier die Parameter Methionin, Methionin- Phenylalanin-Ratio, Propionylcarnitin (C3) und die Ratio C3/Acetylcarnitin (C3/C2). Als Second-tier-Parameter werden im Trockenblut Homocystein (Hcy) und Methylmalonsäure (MMA) / Methylcitrat (MCA) gemessen (für Details des vorgeschlagenen Algorithmus incl. Perzentilen der verwendeten Cut-offs vgl. Gramer et al. 2020). Der PPV dieses kombinierten Screeningalgorithmus für hierdurch erfassbare Zielkrankheiten lag in der Heidelberger Pilotstudie bei 0,45 mit einer leichten Häufung falsch-positiver Befunde bei

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Frühgeborenen. Betrachtet man nur die reifgeborenen Kinder, beträgt dieser Wert 0,55 (Gramer et al. 2020). Diese Werte sind mit dem PPV für andere etablierte NGS-Zielkrankheiten vergleichbar und hinsichtlich des großen Nutzens des möglichen Screenings gut vertretbar. Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen, die die erneute Bestimmung der Metaboliten Hcy und MMA/MCA umfasst. Bei deutlichen Auffälligkeiten in der 1. Karte oder spätestens nach erneut auffälliger Kontrollkarte sollte eine Konfirmationsdiagnostik (s. unten) erfolgen.
5. Welche Faktoren haben Einfluss auf die Ergebnisse des Screenings (z. B. Gestationsalter, Lachgasanwendung während der Geburt)?	<u>Labor Hannover:</u> - Gestationsalter (siehe Punkt 4) - AS-Infusion (siehe Punkt 4) - Blutropfenqualität (siehe Punkt 4) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei Frühgeborenen wurde eine leichte Häufung falsch-positiver Befunde berichtet (s. oben, Gramer et al. 2020). Da bei milden Auffälligkeiten aber zunächst eine Kontrolle im Trockenblut ausreichend ist, die bei Frühgeborenen aufgrund verschiedener Störfaktoren ohnehin häufiger erforderlich ist, entsteht keine relevante Zusatzbelastung für diese Gruppe von Neugeborenen. Zwar kann Lachgas (N₂O)-Anwendung während der Geburt Homocysteinwerte der Mutter vorübergehend erhöhen (Zanardo et al. 2003), eine Studie aus Norwegen zum Neugeborenen Screening auf Vitamin B12-Mangel (Ljungblad et al. 2022) zeigt diese Unterschiede aber in einem Bereich (medianes Hcy 4,0 µmol vs. 3,5 µmol/l in Krankenhäusern mit Anwendung von N₂O vs. ohne Anwendung von N₂O), der weit unterhalb der vorgeschlagenen Cut-offs für Homocystein in NGS-Pilotprojekten liegt (Maier et

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	al. 2023, Gramer et al. 2020). Es ist also nicht von einem relevanten Effekt für ein NGS auf Vitamin B ₁₂ -Mangel auszugehen.
Abklärungsdiagnostik	
6. Wer soll im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die weitere Diagnostik vornehmen?	<u>Labor Hannover:</u> - spezialisiertes Stoffwechselzentrum <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen, die die erneute Bestimmung der Metaboliten Hcy und MMA/MCA umfasst. Diese Trockenblutprobe kann durch den / die heimatnahe Kinderärzt:in eingesandt werden. Die Konfirmationsdiagnostik (Diagnostik in Blut und Urin, s. unten) kann durch niedergelassene Kinderärzt:innen, regionale Kinderkliniken oder Stoffwechselzentren veranlasst werden. Es wäre wünschenswert, dass über das NGS detektierte Kinder mit Vitamin B₁₂-Mangel in Stoffwechselzentren betreut werden, um ein Follow-up der Patienten im Verlauf im Rahmen einer prospektiven Evaluation zu ermöglichen. Bei hochgradigen Auffälligkeiten (z.B. Hcy > 50 µmol/l), bei denen differentialdiagnostisch auch der Verdacht auf genetisch bedingte Störungen des Cobalaminstoffwechsels (z.B. kombinierte oder isolierte Remethylierungsstörungen) besteht, sollte die Abklärung umgehend und primär (ggf. auch stationär) in einem heimatnahen Stoffwechselzentrum erfolgen, da hier ggf. zusätzliche Therapien – abgesehen von der Vitamin B₁₂-Gabe – erforderlich werden (Huemer et al. 2015, Huemer et al. 2017).
7. Welche Abklärungsdiagnostik sollte zur Anwendung kommen?	<u>Labor Hannover:</u> - org. Säuren (Urin), Homocystein (Plasma), Vit. B12, Holotranscobalamin, Genetik

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine Untersuchung in einer Kontrollkarte (Trockenblut) erfolgen, die die Bestimmung der Metaboliten Hcy und MMA/MCA umfasst. Bei deutlichen Auffälligkeiten in der 1. Karte oder spätestens nach erneut auffälliger Kontrollkarte sollte eine Konfirmationsdiagnostik erfolgen. Die Konfirmationsdiagnostik besteht aus einer einzeitigen Abnahme von Blut und Urin. Bestimmt werden sollte beim Kind Vitamin B₁₂, Holo-Transcobalamin, Folsäure im Serum, Homocystein im Plasma/Serum, Methylmalonsäure im Urin und Plasma (Hannibal et al. 2016, Bjorke-Monsen et al. 2008, Gramer et al. 2020, Mütze et al. 2021, Reischl-Hajiabadi et al. 2022, Gramer und Hoffmann 2023). Parallel bzw. bei Nachweis eines neonatalen Vitamin B₁₂-Mangels sollten diese Untersuchungen auch bei der Mutter des Kindes erfolgen (Reischl-Hajiabadi et al. 2022). Diese Abklärung und ggf. Therapieeinleitung bei der Mutter ist von Bedeutung für eine ausreichende Versorgung der Mutter und damit auch der Muttermilch mit Vitamin B₁₂ während der Stillzeit, die mütterliche Gesundheit und zur Vorbeugung einer erneuten Vitamin B12 Defizienz weiterer Kinder während folgender Schwangerschaften.
8. In welchem Zeitraum soll die Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden?	<u>Labor Hannover:</u> - frühzeitig, da Vit.B12-Mängel dauerhafte neurologische Schädigungen bedingen können <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Wie bei anderen Zielkrankheiten des Neugeborenscreenings auch, hängt die Dringlichkeit der Abklärung vom Ausmaß der Auffälligkeiten im Neugeborenenenscreening ab. Das Screeninglabor spricht in

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Abhängigkeit vom Befund entsprechende Empfehlungen aus. Bei ausgeprägten Auffälligkeiten (z.B. Hcy > 50 µmol/l), die differentialdiagnostisch auch für genetisch bedingte Störungen des Cobalamin-Stoffwechsels / Remethylierungsstörungen sprechen könnten, wäre eine umgehende Vorstellung und ggf. auch stationäre Aufnahme anzuraten. Bei milderer Auffälligkeiten ist eine kurzfristige ambulante Vorstellung (z.B. innerhalb 1-2 Werktagen) zur weiteren Diagnostik und ggf. Therapieeinleitung ausreichend.
Erforderliche Therapie	
9. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	<u>Labor Hannover:</u> - Vit. B12 Substitution (parenteral) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Für die Behandlung des neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangels steht als kurative Therapie die Gabe von Vitamin B₁₂ zur Verfügung. Verfügbar sind Präparate zur intravenösen, intramuskulären und oralen Applikation. Bevorzugt werden sollte beim neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel die orale Applikation. Diese ist nicht-invasiv und effizient. Ein entsprechendes Behandlungsschema wurde im Rahmen des Heidelberger Pilotprojekts entwickelt und publiziert (Gramer et al. 2020, Gramer und Hoffmann 2020a, Gramer und Hoffmann 2023). Hiermit können die Vitamin B12 Speicher gefüllt und die Supplementation bis zur sicheren Einführung Vitamin-B12-reicher Kost gewährleistet werden. Es wurde gezeigt, dass dies die biochemischen Auffälligkeiten rasch korrigiert (Reischl-Hajiabadi et al. 2022) und eine altersgerechte Entwicklung der Kinder ermöglicht (Mütze et al. 2021, Reischl-Hajiabadi et al. 2024).
10. Inwieweit beeinflusst die Therapie das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Kinder mit neonatalem Vitamin-B₁₂-Mangel werden durch ein Neugeborenen Screening auf Vitamin-B₁₂-Mangel in der Neugeborenenperiode detektiert. Damit kann frühzeitig eine Supplementation (kurative Therapie) erfolgen. Unter dieser Therapie entwickeln sich die Kinder normal (Mütze et al. 2021, Reischl-Hajiabadi et al. 2024).
11. Inwieweit ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung entscheidend für das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die frühe (präsymptomatische) Therapie ist aufgrund der hohen Bedeutung von Vitamin B₁₂ für die kindliche Entwicklung entscheidend für das Outcome. Der neonatale (< 29 Lebenstage) und infantile (im ersten Lebensjahr auftretende) Vitamin-B₁₂-Mangel haben eine hohe medizinische und insbesondere pädiatrische Relevanz, da hierbei ein behandelbares und damit vermeidbares Entwicklungsrisiko besteht (Jain et al. 2015). Einmal aufgetretene neurologische Schäden und/oder Entwicklungsstörungen sind unter erst dann eingeleiteter Therapie mit Vitamin B₁₂ meist nicht vollständig reversibel (Graham et al. 1992, Irevall et al. 2017).
Sonstige Erkenntnisse	
12. Wie schätzen Sie ein mögliches Schadenspotenzial eines Screenings auf die Zielerkrankung ein (z. B. Verunsicherung der Eltern für den Zeitraum der Befunderhebung)?	<u>Labor Hannover:</u> - da mehrheitlich kontrollbedürftige und nicht sofort positive Befunde, Schadenspotenzial analog zu sonstigen Screening Erkrankungen <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die Belastungen der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund werden als gering eingeschätzt. Die Konfirmationsdiagnostik, die auch beim Kinderarzt heimatnah abgenommen werden kann, differenziert sicher zwischen betroffenen und nicht betroffenen Kindern. Falsch-positiv gescreente Kinder

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	benötigen keine weiteren Kontrollen. Die Kinder mit bestätigtem Vitamin B ₁₂ -Mangel (und ggf. betroffene Mütter, s. oben) profitieren von der eingeleiteten Therapie.
13. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Neugeborenen-Screenings auf die Zielkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening?	<u>Labor Hannover:</u> - ca. 6 Monate <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Unter Berücksichtigung der aktuell bereits anstehenden Änderungen der Kinder-Richtlinie (u.a. 2nd-Tier-Strategie für AGS-Screening, neues Mitteilungskonzept) scheint ein Vorlauf von 12 Monaten für die Labore, die noch kein Pilotprojekt für die hier zur Diskussion stehenden Zielkrankheiten durchführen, angemessen. Labore, die bereits ein Pilotprojekt etabliert hatten, könnten innerhalb dieser Übergangsfrist bereits früher mit einer Überführung in das Regelscreening beginnen.
14. Bestehen Bedenken bei einer möglichen Aufnahme in das Erweiterte Neugeborenen-Screening hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut bzw. Stanzlingen? Sind in diesem Zusammenhang Limitationen bei den einzelnen Laborverfahren bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - lediglich 1 x 3,2 mm Stanzling, somit keine Bedenken, gelegentliche Nachforderung aufgrund mangelnden Materials - schlechte Blutropfenqualität als Limitation <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Nein, keine Bedenken hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut. Das Screening auf die durch Second-tier- Strategien (Hcy / MMA / MCA / 3-OH-PA) erfassbaren Zielkrankheiten kann aus der für das derzeitige Regelscreening verwendeten Screeningprobe durchgeführt werden. Sofern die Karten vorschriftsgemäß mit Blut betropft sind (mind. 4 gut ausgetropfte Kreise), ist die Probenmenge ausreichend. Im Screening-Pilotprojekt in Heidelberg musste nur in sehr seltenen Fällen eine weitere Probe wegen ungenügender Probenmenge angefordert werden.
15. Welche Unterschiede und Limitationen sind bei den einzelnen Laborverfahren zu beachten?	<u>Labor Hannover:</u> - Blutropfenqualität, Beschaffenheit der Anlagen, Expertise des Personals <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Die erforderlichen First-tier-Parameter (s. oben) werden bereits jetzt im Rahmen der Tandem-Massenspektrometrie (MS) erhoben, aber nicht für das derzeitige Regelscreening verwendet. Hier ist also kein zusätzliches Laborverfahren erforderlich, sondern die Etablierung / Programmierung der entsprechenden Algorithmen zur Veranlassung der Second-tier-Untersuchungen (Hcy, MMA, MCA, 3-OH-PA). Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2nd-Tier-Methoden bestimmt werden sollen, ist für diese LC-MS/MS-Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensibler als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden. Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin-B12-Mangel, die Remethylierungsstörungen, die Methylmalonazidurien und die Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2nd-Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom (vgl. Beschluss des G-BA Prüfung der Kinder-Richtlinie aufgrund aktualisierter Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Absatz 2 Nummer 6 Genodiagnostikgesetz vom 21.03.24) ist ein solches System geeignet. Limitationen: Fälle von Vitamin B12-Mangel, die sich erst nach der Neugeborenenzeit entwickeln - z.B. bei unsachgemäßer bzw. zu später Beikosteneinführung - können durch das Neugeborenencreening nicht erfasst werden (Gramer et al. 2020, Ljungblad et al. 2022). Hier bleibt die kinderärztliche Diagnostik bei entsprechender Anamnese weiterhin erforderlich.
16. Sind Ihnen externe Qualitätssicherungsmaßnahmen von zertifizierten Laboren bspw. im Rahmen von Ringversuchungen bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Ringversuche (jedoch bezogen auf Serum) - Interlaborvergleich über Labor Becker (München) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bezüglich der First-tier Parameter aus der Tandem-MS werden bereits jetzt regelmäßig Ringversuche durchgeführt (Proficiency Testing, Centers for Dise-

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	ase Control and Prevention (CDC) https://nbs.dynamics365portals.us/). Es ist ein Ringversuch des CDC Atlanta vorhanden für Hcy, MMA, MCA im Trockenblut (vgl. https://www.cdc.gov/newborn-screening/php/faqs/index.html). Zusätzlich wäre ein Laboraustausch von Proben zwischen Screeninglaboren zur externen Qualitätssicherung möglich.
17. Sind Ihnen Pilotprojekte zu einem Screening auf Vitamin-B12-Mangel bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Heidelberger Studie "Newborn Screening 2020" (u.a.: Gramer et al.; 2018; World J Pediatr) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> An den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg laufen NGS-Pilotprojekte unter Anwendung von Second-tier-Strategien, die auch das Screening auf neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel umfassen (Maier et al. 2023, Gramer et al. 2020, Weiss et al. 2020, Röschinger et al. 2015). Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen, die auch den neonatalen Vitamin-B₁₂-Mangel einschließt. Aus dieser Studie sind bereits Publikationen zum Outcome der im NGS identifizierten Kinder mit Vitamin-B₁₂-Mangel hervorgegangen (Reischl-Hajiabadi et al. 2024, Mütze et al. 2021).
<u>Ergänzender Kommentar Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u>	Parallel zum Neugeborenenenscreening auf Vitamin B₁₂-Mangel unter Anwendung von Second-tier-Strategien (MMA/MCA und Hcy) wäre die Aufnahme der Bestimmung des Vitamin B₁₂-Spiegels in der Schwangerschaft in die Mutterschafts-Richtlinie des G-BA wünschenswert. Dies ersetzt das Screening auf Vitamin B₁₂-Mangel nicht, da bei alleiniger Bestimmung von Vitamin B₁₂ (ohne funktionelle Marker Homocystein und Methylmalonsäure) weiterhin Fälle von schwerem funktionellen Mangel (mit Vitamin B₁₂-Spiegel im unteren Normbereich) bei der Mutter nicht detektiert würden. Es wäre aber ein zusätzlich höchst wünschenswerter präventiver Ansatz. Über den kombinierten Screeningalgorithmus (MMA/MCA und Hcy) würden – auch bei zukünftiger Abnahme der Inzidenz von mater-

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	nalem Vitamin B ₁₂ -Mangel bei Änderung der Mutterschafts-Richtlinie – weiterhin genetisch bedingte Störungen des Cobalaminstoffwechsels, kombinierte und isolierte Remethylierungsstörungen und Homocystinurien detektiert, für die eine frühe Diagnose und Behandlung ebenfalls mit einem besseren Outcome einhergeht (siehe Stellungnahme zu Methylmalonazidurien und Homocystinurien).

Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:

Abkürzungsverzeichnis

AGS	Adrenogenitales Syndrom
3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure
C0	Freies Carnitin
C2	Acetylcarnitin
C3	Propionylcarnitin
Cbl	Cobalamin
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IF	Intrinsic Factor
i.m.	Intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitat / Methylzitonensäure
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NGS	Neugeborenenenscreening
PA	Propionsäure
TC II	Transcobalamin II

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Literaturliste Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:

Zielkrankheit Vitamin B₁₂-Mangel

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Bjorke-Monsen AL; Torsvik I; Saetran H; Markestad T; Ueland PM
	TI:	Common metabolic profile in infants indicating impaired cobalamin status responds to cobalamin supplementation
	SO:	Pediatrics / 122/1 (83-91) / 2008
2	AU:	Graham SM; Arvela OM; Wise GA
	TI:	Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants
	SO:	J Pediatr / 121/ 5 Pt 1 (710-714) / 1992
3	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
4	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
5	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Okun JG; Hoffmann GF
	TI:	High incidence of maternal vitamin B12 deficiency detected by newborn screening: first results from a study for the evaluation of 26 additional target disorders for the German newborn screening panel
	SO:	World J Pediatr / 14/5 (470-481) / 2018
6	AU:	Gramer G; Hoffmann GF
	TI:	Vitamin-B12-Mangel im Neugeborenen- und Säuglingsalter – Ursachen, Früherkennung, Diagnostik und Vorstellung eines primär oralen Behandlungsschemas
	SO:	Monatsschrift Kinderheilkunde / 171 (717-725) / 2023
7	AU:	Gramer G; Hoffmann GF
	TI:	Vitamin B(12) Deficiency in Newborns and their Mothers-Novel Approaches to Early Detection, Treatment and Prevention of a Global Health Issue
	SO:	Curr Med Sci / 40/5 (801-809) / 2020 a
8	AU:	Hannibal L; Lysne V; Bjørke-Monsen AL; Behringer S; Grünert SC; Spiekerkoetter U; Jacobsen DW; Blom HJ
	TI:	Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency
	SO:	Front Mol Biosci / 3(27) / 2016

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
9	AU:	Huemer M; Diodato D; Schwahn B; Schiff M; Bandeira A; Benoist JF; Burlina A; Cerone R; Couce ML; Garcia-Cazorla A; la Marca G; Pasquini E; Vilarinho L; Weisfeld-Adams JD; Kožich V; Blom H; Baumgartner MR; Dionisi-Vici C
	TI:	Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 40/1 (21-48) / 2017
10	AU:	Huemer M; Kožich V; Rinaldo P; Baumgartner MR; Merinero B; Pasquini E; Ribes A; Blom HJ
	TI:	Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1007-1019) / 2015
11	AU:	Irevall T; Axelsson I; Naumburg E
	TI:	B12 deficiency is common in infants and is accompanied by serious neurological symptoms
	SO:	Acta Paediatr / 106/1 (101-104) / 2017
12	AU:	Jain R; Singh A; Mittal M; Talukdar B
	TI:	Vitamin B12 deficiency in children: a treatable cause of neurodevelopmental delay
	SO:	J Child Neurol / 30/5 (641-643) / 2015
13	AU:	Ljungblad UW; Lindberg M; Eklund EA; Saeves I; Sargedo C; Bjorke-Monsen AL; Tangeraas T
	TI:	A Retrospective Evaluation of the Predictive Value of Newborn Screening for Vitamin B12 Deficiency in Symptomatic Infants Below 1 Year of Age
	SO:	Int J Neonatal Screen / 8/4 (66) / 2022
14	AU:	Maier EM, Mütze U, Janzen N, Steuerwald U, Nennstiel U, Odenwald B, Schuhmann E, Lotz-Havla AS, Weiss KJ, Hammersen J, Weigel C, Thimm E, Grünert SC, Hennermann JB, Freisinger P, Krämer J, Das AM, Illsinger S, Gramer G, Fang-Hoffmann J, Garbade SF, Okun JG, Hoffmann GF, Kölker S, Röschinger W
	TI:	Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/6 (1043-1062) / 2023
15	AU:	Mütze U; Walter M; Keller M; Gramer G; Garbade SF; Gleich F; Haas H; Posset R; Grünert SC; Hennermann JB; Thimm E; Fang-Hoffmann J; Syrbe S; Okun JG; Hoffmann GF; Kölker S
	TI:	Health Outcomes of Infants with Vitamin B(12) Deficiency Identified by Newborn Screening and Early Treated
	SO:	J Pediatr / 235 (42-48) / 2021
16	AU:	Mütze U, Gleich F, Haas D, Urschitz MS, Röschinger W, Janzen N, Hoffmann GF, Garbade SF, Syrbe S, Kölker S
	TI:	Vitamin B12 Deficiency Newborn Screening
	SO:	Pediatrics / 2024 (accepted)
17	AU:	Reischl-Hajiabadi AT; Garbade SF; Feyh P; Weiss KH; Mütze U; Kölker S; Hoffmann GF; Gramer G

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Maternal Vitamin B12 Deficiency Detected by Newborn Screening-Evaluation of Causes and Characteristics
	SO:	Nutrients / 14/18 (3767) / 2022
18	AU:	Reischl-Hajiabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, Posset R, Lommer-Steinhoff S, Grünert SC, Thimm E, Freisinger P, Hennermann JB, Krämer J, Gramer G, Lenz D, Christ S, Hörster F, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Mütze U
	TI:	Outcomes after newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia and homocystinurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / doi: 10.1002/jimd.12731. Epub ahead of print. PMID: 38563533 / 2024
19	AU:	Röschinger W; Sonnenschein S; Schuhmann E; Nennstiel-Ratzel U; Roscher AA; Olgemöller B
	TI:	Neue Zielerkrankungen im Neugeborenenenscreening
	SO:	Monatsschrift Kinderheilkunde / 163/2 (142-149) / 2015
20	AU:	Weiss KJ, Röschinger W, Blessing H, Lotz-Havla AS, Schiergens KA, Maier EM
	TI:	Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million Dried Blood Spots
	SO:	Ann Nutr Metab / 76/4 (268-276) / 2020
21	AU:	Yilmaz S; Serdaroglu G; Tekgul H; Gokben S
	TI:	Different Neurologic Aspects of Nutritional B12 Deficiency in Infancy
	SO:	J Child Neurol / 31/5 (565-568) / 2016
22	AU:	Zanardo V, Caroni G, Burlina A
	TI:	Higher homocysteine concentrations in women undergoing caesarean section under general anesthesia
	SO:	Thromb Res / 112/1-2 (33-36) / 2003

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Einholung von Sachverständigenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im ENS. Sollten, Ihrer Meinung nach, wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Sachverständigen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie ihre Antworten abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Labor Hannover: Leistungserbringer (Routine-Diagnostiklabor, Neugeborenen-Screening)
Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer, MBA (Leiterin der Abteilung für angeborene Stoffwechselerkrankungen Ärztliche Leitung Neugeborenen-Screening und Stoffwechsellabor Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-screening (ENS)

Stand: 25.04.2024

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug zur Zielkrankheit *Homocystinurie*.

Prävalenz	
1. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt?	<u>Labor Hannover:</u> Prävalenz D: 1:20.000 bis 1:250.000 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Homocystinurien sind eine Gruppe von seltenen genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen, die mit einer Erhöhung der Homocystein (Hcy)-Konzentration im Plasma einhergehen. Diese Gruppe umfasst die klassische Homocystinurie (Cystathionin-β-Synthase [CBS]-Mangel) sowie isolierte Remethylierungsstörungen (Methylentetrahydrofolat-Reduktase [MTHFR]-Mangel, Cobalamin [Cbl]D-Homocystinurie [Hcy]-, CblE- und CblG-Defekt). Die Prävalenz des CBS-Mangels ist regional sehr unterschiedlich und variiert von 1:1.800 (in Katar) über 1:200.000 (in New England, USA; Peterschmitt et al. 1999) bis 1:900.000 (Morris et al. 2017). In der NGS-Pilotstudie NGS 2025 aus Heidelberg [Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann]) sind in 677.120 gescreenten Kindern zwei Kinder mit CBS-Mangel identifiziert worden (Geburtsprävalenz damit 1:338.560, Stand März 2024). Für den MTHFR-Mangel sowie CblD-Hcy-, CblE- und CblG-Defekte liegen kaum valide Daten zur Prävalenz vor (Huemer et al. 2015a). In der NGS-Pilotstudie NGS 2025 aus Heidelberg sind in bisher 677.120 gescreenten Kindern vier Kinder mit MTHFR-Mangel identifiziert worden (Geburtsprävalenz damit 1: 169.280, Stand März 2024). Aus der Gruppe der anderen isolierten Remethylierungsstörungen (CblD-Hcy-, CblE- oder CblG-Defekte) ist in dieser Kohorte bisher nur ein Kind identifiziert worden. Es ist daher anzunehmen, dass ihre Prävalenz

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	< 1:500.000 ist. In der Gesamtkohorte der Pilotprojekte an den Standorten München, Hannover und Heidelberg (Maier et al. 2023) wurde unter 1.777.264 gescreenten Kindern eine Geburtsprävalenz für isolierte Remethlierungsstörungen (MTHFR-Mangel n=4, Cbl-G-Defekt n=1) von 1:355.453 ermittelt.
2. In welcher Ausprägung (z. B. akut, subakut, chronisch) und in welchem Alter wird derzeit die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?	<u>Labor Hannover:</u> - chronisch im Rahmen von Auffälligkeiten im ambulanten Bereich, Abklärung stationär, Alter der Kinder ist nicht bekannt <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Der Spontanverlauf der Homocystinurien ist mit Ausnahme der neonatalen Verlaufsformen durch folgende Symptome, die nach einer asymptomatischen Latenzzeit auftreten, gekennzeichnet: CBS-Mangel: Je nach Schweregrad des CBS-Mangels, abhängig von der Pyridoxin (Vitamin B₆)-Responsivität, ist die abgestufte Ausprägung der folgenden Hauptsymptome, mit Beginn ab den ersten Lebensjahren, für leichte Verlaufsformen auch ab dem Jugendalter, beschrieben: <i>Augen:</i> Linsenschlottern, Ektopia lentis, schwere rasch fortschreitende Myopie. <i>Skelettsystem:</i> dysproportionierter Hochwuchs, lange Extremitäten (Marfanoider Habitus), Osteoporose, Knochen deformation. <i>Zentrales Nervensystem (ZNS):</i> progrediente Entwicklungsstörung und intellektuelle Beeinträchtigung, Krampfanfälle, psychiatrische und Verhaltensauffälligkeiten, extrapyramidale Symptome. <i>Gefäßsystem:</i> thromboembolische Ereignisse, z. B. Schlaganfall, Sinusvenenthrombose, Herzinfarkt. Dabei sind bei Kindern (schwerere Verlaufsformen) in der Regel die Linsenluxation und die Entwicklungsstörung initial führend, und vaskuläre Ereignisse treten erst später auf. Hingegen fallen Menschen mit ersten Symptomen ab dem Jugendalter (oft mildere Verlaufsformen) meist initial mit thromboembolischen Ereignissen auf (Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021).

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	MTHFR-Mangel: Beginnend ab den ersten Lebensmonaten treten allgemeine klinische (Gedeihstörung und Fütterungsschwierigkeiten), neurologische (insbesondere Entwicklungsstörung, kognitive Beeinträchtigung, muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, akute Enzephalopathie, Mikrozephalie) und ophthalmologische Symptome (Nystagmus, progredient verminderte Sehschärfe, retinale Hämorrhagien) sowie Gefäßerkrankungen (Schlaganfälle, thromboembolische Ereignisse) auf (Huemer und Baumgartner 2019, Huemer et al. 2017, Yverneau et al. 2022). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Beginnend in den ersten Lebensmonaten (Median 3 Monate) treten allgemeine klinische (Gedeihstörung und Fütterungsschwierigkeiten), neurologische (insbesondere Entwicklungsverzögerung oder -störung, kognitive Beeinträchtigung, muskuläre Hypotonie, Krampfanfälle, Mikrozephalie), ophthalmologische (Nystagmus, verminderte Sehschärfe) und nephrologische Symptome (gelegentlich atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom) sowie hämatologische und vaskuläre Erkrankungen (makrozytäre Anämie, thromboembolische Ereignisse) auf (Huemer und Baumgartner 2019, Huemer et al. 2017; Huemer et al. 2015b). Alter bei klinischen Symptomen: Die Homocystinurien zeigen in der Regel innerhalb der ersten Lebensmonate und -jahre erste klinische Symptome. Folgende Alter bei ersten Symptomen sind beschrieben: CBS-Mangel: Median 4,2–4,4 Jahre (Vitamin-B₆-non-responsive Formen) bzw. 7,4–8,4 Jahre (partiell Vitamin-B₆-responsive Formen) und 13,2 Jahre (voll Vitamin-B₆-responsive Formen) (Mütze et al. 2022, Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021). MTHFR-Mangel: Median 1,0–2,4 Lebensmonate (Yverneau et al. 2022, Mütze et al. 2022, Huemer et al. 2017). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Median 3 Lebensmonate (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2015b, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019).

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Wie bei vielen seltenen Erkrankungen ergibt sich aufgrund der Seltenheit der o.g. Krankheiten bei symptomatischer Diagnosestellung häufig eine diagnostische Latenz bis zur Stellung der korrekten Diagnose. Dies verzögert die adäquate Therapie und verschlechtert damit die Prognose. Die Zeit, die zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung vergeht, ist bei Homocystinurien abhängig von der Einzelkrankheit und der Schwere des Verlaufes. Im Median beträgt sie: CBS-Mangel: 0,5–1,6 Jahre (Vitamin-B6-non-responsive Formen) bzw. 1,5–2,4 Jahre (partiell Vitamin-B6-responsive Formen) und 5,1 Jahre (voll Vitamin-B6-responsive Formen (Mütze et al. 2022, Kožich et al. 2021). MTHFR-Mangel: Median 4 Tage–1 Lebensmonat (Yverneau et al. 2022, Mütze et al. 2022, Huemer et al. 2017). CbID-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Drei Lebensmonate (Huemer et al. 2015b, Huemer und Baumgartner 2019). Bei allen o.g. Zielkrankheiten besteht durch das NGS die Möglichkeit einer frühen Diagnose bereits in einer asymptomatischen oder frühsymptomatischen Phase. Für alle Homocystinurien sind bei frühzeitiger Therapie deutlich bessere Langzeitentwicklungen – oft altersentsprechende Entwicklungen – im Vergleich zum natürlichen Verlauf beschrieben (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019, Morris et al. 2017, Yverneau et al. 2022).
Zeitpunkt des Screenings	
3. Bitte schildern Sie den Krankheitsverlauf und schätzen Sie die Eilbedürftigkeit der Therapie der Erkrankung ein?	<u>Labor Hannover:</u> kein Notfall, aber aufgrund des thromboembolischen Risikos zeitnah <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Details zum Krankheitsverlauf und Symptombeginn s. auch Frage 2 Die Homocystinurien sind seltene, zum Teil sehr seltene Erkrankungen. Trotzdem haben sie eine hohe

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	medizinische Relevanz und sind gut spezifisch behandelbar. Sie gehen mit gravierenden Entwicklungsstörungen, ophthalmologischen Erkrankungen und vaskulären Ereignissen einher, die durch eine frühe Therapie deutlich abgemindert bzw. vermieden werden können. Insbesondere profitieren Patienten mit mildereren Verlaufsformen, die erst mit steigendem Alter vaskuläre Symptome (z. B. Schlaganfälle) entwickeln und auf eine Vitamintherapie ansprechen. Ergebnisse des Heidelberger Pilotprojekts zeigen, dass auch attenuierte Formen, die besonders gut auf eine Vitamintherapie ansprechen, durch den vorgeschlagenen Screeningalgorithmus (Gramer et al. 2020) detektiert werden (Schnabel et al. 2023). Oft heilen die Krankheitsmanifestationen nicht vollständig aus und haben bleibende Schäden zur Folge. Diese könnten durch die frühe Diagnose und Therapie vermieden werden. Bei allen o.g. Erkrankungen besteht durch das NGS die Möglichkeit einer frühen Diagnose bereits in einer asymptomatischen oder frühsymptomatischen Phase. Für alle Homocystinurien sind bei frühzeitiger Therapie deutlich bessere Langzeitentwicklungen – oft altersentsprechende Entwicklungen – im Vergleich zum natürlichen Verlauf beschrieben (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019, Morris et al. 2017, Yverneau et al. 2022). Nach Detektion über das NGS sollte die spezifische Therapie daher schnellstmöglich beginnen. Bei hochauffälligen Befunden (z.B. Hcy $\geq 50 \mu\text{mol/l}$) wäre eine umgehende stationäre Aufnahme im Stoffwechselzentrum sinnvoll, bei mildereren Auffälligkeiten eine ambulante Vorstellung nach spätestens 1-3 Werktagen.
Durchführung des Screenings	
4. Wie soll der Screeningalgorithmus gestaltet werden, sodass die Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden niedrig gehalten werden kann? (Rolle von Second-tier, Einfluss von Frühgeburtlichkeit, Erforderlichkeit von Kontrollblutkarte)	<u>Labor Hannover:</u> - 1st tier: Propionylcarnitin, Methionin -> 2nd tier: Homocystein, Methionin, 2-Methylcitrat Propionylcarnitin, MMA (LC-MS/MS)

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Bitte nennen Sie dabei die empfohlenen Cut-Off-Werte und die entsprechenden Positiven Prädiktiven Werte (PPV) bei jedem Untersuchungsschritt.	- SSW <32 gehäuft: Methionin-Erhöhung nach AS-Infusion; unspezifisch erhöhtes 2-Methylcitrat; Kontrolle bei > 32 SSW empfohlen - Methionin oft niedrig bei schlechter Bluttröpfchenqualität -->Ktr. Karte i.d.R. erforderlich - cutoffs 1st tier: C3: <5 nmol/l; Methionin 7-60 nmol/l + C3/C2, C3/C16 sowie Met/Phe Quotienten -> Perzentilen-Berechnung <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Das Screening auf Homocystinurien sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderrichtlinien integriert werden. Abnahmezeitraum, -technik sowie Probenbehandlung und Logistik des Transportes bis in das Screeningzentrum sind identisch mit dem bisherigen NGS. Das Screeningverfahren sollte als zweistufiges Verfahren (Second-tier-Verfahren) gestaltet werden. Als Primärparameter (First-tier) werden Parameter aus der Tandem-Massenspektrometrie verwendet, die im Rahmen des Regelscreenings bereits durchgeführt wird. Verwendet werden zur Detektion der Homocystinurien die Parameter Methionin und Methionin-Phenylalanin-Ratio (bei kombinierten Remethylierungsstörungen zusätzlich auch Propionylcarnitin (C3) und die Ratio C3/Acetylcarnitin (C3/C2) – s. Stellungnahme zu Methylmalonazidurien). Als Second-tier-Parameter wird im Trockenblut Homocystein (Hcy) (bei kombinierten Remethylierungsstörungen auch Methylmalonsäure (MMA) / Methylcitrat (MCA)) gemessen. Bezüglich der Labortestverfahren sind die Parameter Methionin und Methionin-Phenylalanin-Ratio (cut-off high 89 Percentile: 0,56) für CBS-Mangel (Okun et al. 2017, Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020) und cut-off low (5 Percentile: 0,26) für die übrigen Homocystinurien) die Primärparameter, die initial gemessen werden. Bei auffälligen Befunden

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	folgt die Bestimmung von Homocystein (Hcy) aus derselben Trockenblutprobe mittels LC-MS/MS am Folgetag der Erstmessung. Das genaue Vorgehen findet sich in der Abbildung zum kombinierten Screening-Algorithmus (Gramer et al. 2017, Gramer et al. 2020). Isoliert betrachtet lag der PPV für eine der Zielkrankheiten des 2nd-tier Panels nach V.a. CBS-Mangel im Heidelberger Pilotprojekt bei 0,13 und bei V.a. isolierte Remethylierungsstörungen bei 0,54 (Schnabel et al. 2023). In der gemeinsamen Auswertung der Pilotprojekte in Hannover, München und Heidelberg betrug der PPV für MTHFR-Mangel und für Remethylierungsstörungen (incl. kombinierter Remethylierungsstörungen 0,09) (Maier et al. 2023). Inhaltlich ist es allerdings sinnhafter, den PPV für das Panel der über die beiden kombinierten Second-tier-Strategien erfassbaren Zielkrankheiten insgesamt zu betrachten, da gewisse initiale Befundkonstellationen für unterschiedliche Zielkrankheiten sprechen können und somit die Bestätigung einer der Zielkrankheiten aus dem Panel als richtig-positives Screening zu werten ist. In der Heidelberger Pilotstudie lag der PPV des kombinierten Second-tier-Algorithmus für alle hierdurch erfassbaren Zielkrankheiten zusammen bei 0,45 mit einer leichten Häufung falsch-positiver Befunde bei Frühgeborenen. Betrachtet man nur die reifgeborenen Kinder, beträgt dieser Wert 0,55 (Gramer et al. 2020). In einer kürzlichen erneuten Auswertung anhand von mittlerweile 548.707 gescreenten Kindern lag der PPV für das Panel der über den kombinierten Second-tier-Algorithmus erfassbaren Zielkrankheiten bei 0,36. Diese Werte sind mit dem PPV für andere etablierte NGS-Zielkrankheiten vergleichbar und hinsichtlich des großen Nutzens des möglichen Screenings gut vertretbar. Falsch negative Screeningbefunde wurden im

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Heidelberger Pilotprojekt bislang nicht bekannt (Schnabel et al. 2023). <u>Kontrollkarten</u> Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen, die die erneute Bestimmung der Metaboliten Hcy und MMA/MCA umfasst. Bei deutlichen Auffälligkeiten in der 1. Karte oder spätestens nach erneut auffälliger Kontrollkarte sollte eine Konfirmationsdiagnostik (s. unten) erfolgen.
5. Welche Faktoren haben Einfluss auf die Ergebnisse des Screenings?	<u>Labor Hannover:</u> - Gestationsalter (siehe Punkt 4) - Aminosäure-Infusion (siehe Punkt 4) - Blutropfenqualität (siehe Punkt 4) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei Frühgeborenen wurde für den kombinierten Screening-Algorithmus zur Erfassung aller hier diskutierten Zielkrankheiten (2nd-tier-Analysen mit Bestimmung von MMA/MCA/3-OH-PA sowie Hcy) eine leichte Häufung falsch-positiver Befunde berichtet (Gramer et al. 2020). Da bei milden Auffälligkeiten aber zunächst eine Kontrolle im Trockenblut ausreichend ist, die bei Frühgeborenen aufgrund verschiedener Störfaktoren ohnehin häufiger erforderlich ist, entsteht keine relevante Zusatzbelastung für diese Gruppe von Neugeborenen. Erhöhungen von Homocystein im Neugeborenen-screening können auch durch einen neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel bedingt sein. Weitere Details hierzu s. separate Stellungnahme.
Abklärungsdiagnostik	

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

6. Wer soll im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die weitere Diagnostik vornehmen?	<u>Labor Hannover:</u> - spezialisiertes Stoffwechselzentrum <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen, die die erneute Bestimmung von Hcy (und MMA/MCA) umfasst. Diese Trockenblutprobe kann durch den / die heimatnahe Kinderärzt:in eingesandt werden. Die Konfirmationsdiagnostik (s. unten) bei erneuter Auffälligkeit in der 2. Karte oder bereits initial deutlicher Auffälligkeit sollte in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum erfolgen.
7. Welche Abklärungsdiagnostik sollte zur Anwendung kommen?	<u>Labor Hannover:</u> - Aminosäuren (Plasma) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Aminosäuren im Plasma (Methionin), Homocystein im Plasma, Methylmalonsäure in Urin und Plasma, Vitamin B12, Folsäure, genetische Konfirmationsdiagnostik in Abhängigkeit von den erhobenen Befunden. Die Befunde sollten durch einen in der Befundung metabolischer Spezialuntersuchungen erfahrenen Arzt (Metabolisches Zentrum) evaluiert werden, und die Betreuung der Patienten sollte in einem auf angeborene Stoffwechselerkrankungen spezialisierten pädiatrischen Zentrum erfolgen.
8. In welchem Zeitraum soll die Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden?	<u>Labor Hannover:</u> - frühzeitig in einem Stoffwechselzentrum oder einer pädiatrischen (Intensiv)Abteilung <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei hochauffälligen Befunden (z.B. Hcy $\geq 50 \mu\text{mol/l}$) wäre eine umgehende stationäre Aufnahme im

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Stoffwechselzentrum sinnvoll, bei milderer Auffälligkeiten eine ambulante Vorstellung nach spätestens 1-3 Werktagen.
Erforderliche Therapie	
9. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	<u>Labor Hannover:</u> - Folsäure, Vitamin B6 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Für die Homocystinurien liegen internationale Guidelines zur Diagnostik und Therapie vor (Huemer et al. 2017, Morris et al. 2017). Folgende symptomatisch-therapeutische Maßnahmen sind empfohlen und stehen für die Behandlung zur Verfügung: CBS-Mangel: Bei Vitamin-B6-Responsivität Vitamin B6 p.o. und Folsäure p.o.; bei Nichtansprechen oder Vitamin-B6-Teilresponsivität zusätzlich Methionin-restriktive Diät, Betain p.o. und ggf. Vitamin-B12-Supplementation (Morris et al. 2017). MTHFR-Mangel: Hydroxycobalamin (OH-Vitamin B12) parenteral (i.m.) und Betain p.o. Bislang ohne bewiesene Evidenz zu erwägen: Folsäure- oder 5-Methylfolat-Gabe p.o., L-Carnitin-Supplementation p.o. und, bei fortbestehendem Mangel, eine Supplementation von Methionin (Huemer et al. 2017). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: OH-Vitamin B12 parenteral (i.m.), Betain p.o. und Folsäure p.o. (Huemer et al. 2017). Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse (Immobilität oder mögliche Dehydratation, z. B. bei Fieber) gelten.
10. Inwieweit beeinflusst die Therapie das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Kinder mit Homocystinurien werden durch das NGS früher, bereits in asymptomatischem Status, identifiziert und erhalten somit eine frühe Therapie. Dies hat für die verschiedenen Formen folgende Effekte auf den Verlauf der Erkrankung, das Überleben und die Prognose: CBS-Mangel: Daten aus einer katarischen Studie (Alsharhan et al. 2019) mit 131 Patienten mit CBS-Mangel (Vitamin-B₆-non-responsiv) zeigten für gescreente Patienten (N = 44) signifikant weniger okuläre Symptome und in der Zusammenschau weniger bzw. wesentlich milder ausgeprägte Entwicklungsstörungen, weniger bzw. mildere Verhaltensauffälligkeiten sowie weniger Skelettveränderungen als in der symptomatisch diagnostizierten Gruppe (N = 69) – zudem im Kontrast zu diesen einen im Median normalen IQ. Damit haben gescreente Patienten eine deutlich gebesserte Prognose. In der NGS- und auch in der Familienscreening-Gruppe (N = 13) verstarb kein Patient. Eine Reduktion der Mortalität konnten diese Daten aufgrund der kleinen Fallzahlen und niedrigen Mortalität auch in der symptomatisch diagnostizierten Kohorte jedoch nicht belegen. Die katarischen Daten zum CBS-Mangel sind von besonderer Bedeutung, da sie aufgrund der genetischen Homogenität des CBS-Mangels in der katarischen Bevölkerung eine außerordentlich gute Vergleichbarkeit der symptomatischen und durch das NGS identifizierten Kohorte für eine sehr seltene Erkrankung erlauben. Insbesondere die frühe symptomatische Therapie des partiell und voll Vitamin-B₆-responsiven CBS-Mangels zeigen eine deutliche Reduktion der klinischen Symptomatik und erlauben die Vermeidung

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	okulärer und vaskulärer Symptome sowie eine weitgehend uneingeschränkte Entwicklung (Morris et al. 2017, Kožich et al. 2021). Wiederum haben gescreente Patienten eine deutlich gebesserte Prognose. Der Patient mit CBS-Mangel aus dem Heidelberger Pilotprojekt ist ebenfalls unter Therapie asymptomatisch (Reischl-Hajiabadi et al. 2024). MTHFR-Mangel: Die präsymptomatische Therapie selbst der schweren neonatalen Verlaufsform des MTHFR-Mangels, nach Identifizierung im Rahmen eines Familienscreenings bei betroffenem älteren Geschwister (N = 9), und damit die frühe Therapie zeigte sich hoch protektiv hinsichtlich der Schwere des klinischen Verlaufs bei dieser Erkrankung (Yverneau et al. 2022). Dieser Effekt ist auch für alle anderen Schweregrade des MTHFR-Mangels zu erwarten (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019). Damit haben gescreente Patienten eine deutlich verbesserte Prognose. Dies zeigt auch die Nachuntersuchung der Patienten aus dem Heidelberger Pilotprojekt mit MTHFR-Mangel, die im Alter von 3,8 und 4,2 Jahren unter Therapie weiter asymptomatisch sind (Reischl-Hajiabadi et al. 2024). CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt: Für diese Erkrankungsgruppe liegen keine validen Daten einer NGS-Kohorte vor. Allerdings zeigen die Patienten ein deutliches klinisches Ansprechen auf die symptomatische Therapie hinsichtlich der Mortalität und nichtneurologischen Morbidität (Huemer et al. 2015a, Huemer et al. 2017, Huemer und Baumgartner 2019). Aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung ist – auch bei fehlenden validen Daten – realistisch anzunehmen, dass eine möglichst früh begonnene Therapie mit einem besseren Outcome assoziiert ist.
11. Inwieweit ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung entscheidend für das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Siehe Frage 10. Die Therapie sollte frühestmöglich begonnen werden.
Sonstige Erkenntnisse	
12. Wie schätzen Sie ein mögliches Schadenspotenzial eines Screenings auf die Zielerkrankung ein (z. B. Verunsicherung der Eltern für den Zeitraum der Befunderhebung)?	<u>Labor Hannover:</u> - Die Homocystinurie ist mit 2nd tier Diagnostik zuverlässig festzustellen, daher ist das Schadenspotenzial bzgl. des Wartens auf einen Kontrollbefund gering <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die Belastungen der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund unterscheidet sich nicht von der bei den aktuellen metabolischen Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings. Die Konfirmationsdiagnostik erfolgt in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum, so dass eine fachkompetente Kommunikation mit den Familien auch vor Abschluss der Konfirmationsdiagnostik sichergestellt ist.
13. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Neugeborenen-Screenings auf die Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening?	<u>Labor Hannover:</u> - ca. 6 Monate <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Unter Berücksichtigung der aktuell bereits anstehenden Änderungen der Kinder-Richtlinie (u.a. 2nd-Tier-Strategie für AGS-Screening, neues Mitteilungskonzept) scheint ein Vorlauf von 12 Monaten für die Labore, die noch kein Pilotprojekt für die hier zur Diskussion stehenden Zielkrankheiten durchführen, angemessen. Labore, die bereits ein Pilotprojekt etabliert hatten, könnten innerhalb dieser Übergangsfrist bereits früher mit einer Überführung in das Regelscreening beginnen.
14. Bestehen Bedenken bei einer möglichen Aufnahme in das Erweiterte Neugeborenen-Screening hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut bzw. Stanzlin-	<u>Labor Hannover:</u> - lediglich 1 x 3,2 mm Stanzling, somit keine Bedenken, gelegentliche Nachforderung aufgrund mangelnden Materials - schlechte Blutropfenqualität als Limitation

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gen? Sind in diesem Zusammenhang Limitationen bei den einzelnen Laborverfahren bekannt?	<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Nein, keine Bedenken hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut. Das Screening auf die durch Second-tier- Strategien (Hcy / MMA / MCA / 3-OH-PA) erfassbaren Zielkrankheiten kann aus der für das derzeitige Regelscreening verwendeten Screeningprobe durchgeführt werden. Sofern die Karten vorschriftsgemäß mit Blut betropft sind (mind. 4 gut ausgetropfte Kreise), ist die Probenmenge ausreichend. Im Screening-Pilotprojekt in Heidelberg musste nur in sehr seltenen Fällen eine weitere Probe wegen ungenügender Probenmenge angefordert werden.
15. Welche Unterschiede und Limitationen sind bei den einzelnen Laborverfahren zu beachten?	<u>Labor Hannover:</u> - Bluttropfenqualität, Beschaffenheit der Anlagen, Expertise des Personals <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die erforderlichen First-tier-Parameter (s. oben) werden bereits jetzt im Rahmen der Tandem-Massenspektrometrie (MS) erhoben, aber nicht für das derzeitige Regelscreening verwendet. Hier ist also kein zusätzliches Laborverfahren erforderlich, sondern die Etablierung / Programmierung der entsprechenden Algorithmen zur Veranlassung der Second-tier-Untersuchungen (Hcy, MMA, MCA, 3-OH-PA). Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2nd-Tier-Methoden bestimmt werden sollen, ist für diese LC-MS/MS-Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensibler als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden. Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin-B12-Mangel, die Remethylierungsstörungen, die Methylmalonazidurien und die Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2nd-Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom (vgl. Beschluss des G-BA Prüfung der Kinder-Richtlinie aufgrund aktualisierter Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenun-

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	tersuchungen gemäß § 23 Absatz 2 Nummer 6 Genodiagnostikgesetz vom 21.03.24) ist ein solches System geeignet.										
16. Sind Ihnen externe Qualitätssicherungsmaßnahmen von zertifizierten Laboren bspw. im Rahmen von Ringversuchen bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Ringversuche (Serum) - Interlaborvergleich über Labor Becker (München) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bezüglich der First-tier Parameter aus der Tandem-MS werden bereits jetzt regelmäßig Ringversuche durchgeführt (Proficiency Testing, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) https://nbs.dynamics365portals.us/). Es ist ein Ringversuch des CDC Atlanta vorhanden für Hcy, MMA, MCA im Trockenblut (vgl. https://www.cdc.gov/newborn-screening/php/faqs/index.html). Zusätzlich wäre ein Laboraustausch von Proben zwischen Screeninglaboren zur externen Qualitätssicherung möglich.										
17. Sind Ihnen Pilotprojekte zu einem Screening auf Homocystinurie bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Heidelberger Studie "Newborn Screening 2020" (u.a.: Gramer et al.; 2018; World J Pediatr) <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> An den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg laufen NGS-Pilotprojekte unter Anwendung von Second-tier-Strategien, die auch das Screening auf Homocystinurie umfassen. Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen, die auch die Homocystinurien einschließt. Aus dieser Studie sind bereits Publikationen zum Outcome der im NGS identifizierten Kinder mit Homocystinurien hervorgegangen (Reischl-Hajiabadi et al. 2024).										
<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Abkürzungsverzeichnis <table> <tr> <td>3-OH-PA</td><td>3-Hydroxypropionsäure</td></tr> <tr> <td>C0</td><td>Freies Carnitin</td></tr> <tr> <td>C2</td><td>Acetylcarnitin</td></tr> <tr> <td>C3</td><td>Propionylcarnitin</td></tr> <tr> <td>Cbl</td><td>Cobalamin</td></tr> </table>		3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure	C0	Freies Carnitin	C2	Acetylcarnitin	C3	Propionylcarnitin	Cbl	Cobalamin
3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure										
C0	Freies Carnitin										
C2	Acetylcarnitin										
C3	Propionylcarnitin										
Cbl	Cobalamin										

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

CBS	Cystathionin- β -Synthase
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitat / Methylzitonensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NGS	Neugeborenencreening
PA	Propionsäure
p.o.	Per os
ZNS	Zentrales Nervensystem

Literaturliste Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:

Zielkrankheit Homocystinurie

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Al-Dewik N; Ali A; Mahmoud Y; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Al-Mureikhi M; Al-Mesaifri F; Musa S; El-Akouri K; Almulla M; Al Saadi R; Nasrallah GK; Samara M; Abdoh G; Rifai HA; Häberle J; Thöny B; Kruger W; Blom HJ; Ben-Omran T
	TI:	Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population
	SO:	J Inherit Metab Dis / 42/5 (818-830) / 2019
2	AU:	Alsharhan H; Ahmed AA; Ali NM; Alahmad A; Albash B; Elshafie RM; Alkanderi S; Elkazzaz UM; Cyril PX; Abdelrahman RM; Elmonairy AA; Ibrahim SM; Elfeky YME; Sadik DI; Al-Enezi SD; Salloum AM; Girish Y; Al-Ali M; Ramadan DG; Alsafi R; Al-Rushood M; Bastaki L
	TI:	Early Diagnosis of Classic Homocystinuria in Kuwait through Newborn Screening: A 6-Year Experience
	SO:	Int J Neonatal Screen / 7/3 (56) / 2021
3	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World Journal of Pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
4	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
5	AU:	Huemer M; Baumgartner MR
	TI:	The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways
	SO:	J Inherit Metab Dis / 42/4 (686-705) / 2019
6	AU:	Huemer M; Bürer C; Ješina P; Kožich V; Landolt MA; Suormala T; Fowler B; Augoustides-Savvopoulou P; Blair E; Brennerova K; Broomfield A; De Meirleir L; Gökçay G; Hennermann J; Jardine P; Koch J; Lorenzl S; Lotz-Havla AS; Noss J; Parini R; Peters H; Plecko B; Ramos FJ; Schlune A; Tsiakas K; Zerjav Tansek M; Baumgartner MR.
	TI:	Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cblE or cblG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data.
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/5 (957-67) / 2015 b
7	AU:	Huemer M; Diodato D; Schwahn B; Schiff M; Bandeira A; Benoist JF; Burlina A; Cerone R; Couce ML; Garcia-Cazorla A; la Marca G; Pasquini E; Vilarinho L; Weisfeld-Adams JD; Kožich V; Blom H; Baumgartner MR; Dionisi-Vici C
	TI:	Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 40/1 (21-48) / 2017
8	AU:	Huemer M; Kožich V; Rinaldo P; Baumgartner MR; Merinero B; Pasquini E; Ribes A; Blom HJ
	TI:	Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1007-1019) / 2015 a
9	AU:	Kožich V; Sokolová J; Morris AAM; Pavlíková M; Gleich F; Kölker S; Krijt J; Dionisi-Vici C; Baumgartner MR; Blom HJ; Huemer M; E-HOD consortium
	TI:	Cystathionine β -synthase deficiency in the E-HOD registry-part I: pyridoxine responsiveness as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (677-692) / 2021
10	AU:	Maier EM, Mütze U, Janzen N, Steuerwald U, Nennstiel U, Odenwald B, Schuhmann E, Lotz-Havla AS, Weiss KJ, Hammersen J, Weigel C, Thimm E, Grünert SC, Hennermann JB, Freisinger P, Krämer J, Das AM, Illsinger S, Gramer G, Fang-Hoffmann J, Garbade SF, Okun JG, Hoffmann GF, Kölker S, Röschinger W
	TI:	Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/6 (1043-1062) / 2023

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
11	AU:	Morris AA; Kožich V; Santra S; Andria G; Ben-Omran TI; Chakrapani AB; Crushell E; Henderson MJ; Hochuli M; Huemer M; Janssen MC; Maillot F; Mayne PD; McNulty J; Morrison TM; Ogier H; O'Sullivan S; Pavlíková M; de Almeida IT; Terry A; Yap S; Blom HJ; Chapman KA
	TI:	Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 40/1 (49-74) / 2017
12	AU:	Mütze U; Gleich F; Garbade SF; Plisson C; Aldámiz-Echevarría L; Arrieta F; Ballhausen D; Zielonka M; Petković Ramadža D; Baumgartner MR; Cano A; García Jiménez MC; Dionisi-Vici C; Ješina P; Blom HJ; Couce ML; Meavilla Olivas S; Mention K; Mochel F; Morris AAM; Mundy H; Redonnet-Vernhet I; Santra S; Schiff M; Servais A; Vitoria I; Huemer M; Kožich V; Kölker S
	TI:	Postauthorization safety study of betaine anhydrous.
	SO:	J Inherit Metab Dis / 45/4 (719-733) / 2022
13	AU:	Okun JG; Gan-Schreier H; Ben-Omran T; Schmidt KV; Fang-Hoffmann J; Gramer G; Abdoh G; Shahbeck N; Al Rifai H; Al Khal AL; Haege G; Chian CC; Kasper DC; Wilcken B; Burgard P; Hoffmann GF
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B6 Non-responsive Classical Homocystinuria: Systematical Evaluation of a Two-Tier Strategy
	SO:	JIMD reports / 32 (87-94) / 2017
14	AU:	Peterschmitt MJ; Simmons JR; Levy HL
	TI:	Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria
	SO:	N Engl J Med / 341/21 (1572-6) / 1999
15	AU:	Reischl-Hajiabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, Posset R, Lommer-Steinhoff S, Grünert SC, Thimm E, Freisinger P, Hennermann JB, Krämer J, Gramer G, Lenz D, Christ S, Hörster F, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Mütze U
	TI:	Outcomes after newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia and homocystinurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / doi: 10.1002/jimd.12731. Epub ahead of print. PMID: 38563533 / 2024
16	AU:	Schnabel E, Kölker S, Gleich F, Feyh P, Hörster F, Haas D, Fang-Hoffmann J, Morath M, Gramer G, Röschinger W, Garbade SF, Hoffmann GF, Okun JG, Mütze U.
	TI:	Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria.
	SO:	Nutrients / 15/15 (3355) / 2023
17	AU:	Yverneau M; Leroux S; Imbard A; Gleich F; Arion A; Moreau C; Nassogne MC; Szymanowski M; Tardieu M; Touati G; Bueno M; Chapman KA; Chien YH; Huemer M; Ješina P; Janssen MCH; Kölker S; Kožich V; Lavigne C; Lund AM; Mochel F; Morris A; Pons MR; Porras-Hurtado GL; Benoist JF; Damaj L; Schiff M; E-HOD Consortium.

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Influence of early identification and therapy on long-term outcomes in early-onset MTHFR deficiency
	SO:	J Inherit Metab Dis / 45/4 (848-861) / 2022

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Einholung von Sachverständigenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im ENS. Sollten, Ihrer Meinung nach, wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Sachverständigen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie ihre Antworten abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Labor Hannover: Leistungserbringer (Routine-Diagnostiklabor, Neugeborenen-Screening)

Labor Becker MVZ GbR, München: Leistungserbringer

Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer, MBA (Leiterin der Abteilung für angeborene Stoffwechselerkrankungen Ärztliche Leitung Neugeborenen-Screening und Stoffwechsellabor Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-screening (ENS)

Stand: 25.04.2024

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug zur Zielkrankheit *Propionazidämie*.

Prävalenz	
1. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt?	<u>Labor Hannover:</u> Globale Prävalenz: 1-9/1.000.000 <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Geburten 2021: 795.492 (DGNS-Report, https://www.screening-dgns.de/) Prävalenz: 1:355.453 Zu erwartende Zahl an Neuerkrankungen pro Jahr: 2.24 Siehe: Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples Esther M. Maier et al. J Inherit Metab Dis. 2023 Nov;46(6):1043-1062. doi: 10.1002/jimd.12671. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37603033 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die Propionazidämie bezeichnet die Defizienz der Propionyl-CoA-Carboxylase (PCC), die durch Mutationen im <i>PCCA</i>- oder <i>PCCB</i>-Gen verursacht ist (OMIM 232000 bzw. 232050). Das mitochondriale Enzym PCC ist in einem Stoffwechselweg lokalisiert, der den Abbau verschiedener Aminosäuren (Isoleucin, Methionin, Threonin und Valin), ungeradzahli-ger Fettsäuren und Abbauprodukte von Darmbakterien mit der zellulären Energie-gewinnung im Zitratzyklus verbindet (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021, Wongkittichote et al. 2017). Die Propionazidämie gehört zu den seltenen Erkrankungen mit einer weltweiten Prävalenz von 1:150.000 bis 1:100.000, bei einzelnen regionalen Unterschieden (bis zu 1:2.000 in Saudi Arabien;

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Baumgartner et al. 2014). In der Neugeborenen-screening (NGS) Pilotstudie aus Heidelberg [NGS 2025; Universitätsklinikum Heidelberg: Pilotprojekt NGS 2020/ NGS 2025 (uni-heidelberg.de); Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann] findet sich für die Propionazidämie eine Geburtsprävalenz von 1:109.741 (Schnabel et al. 2023). In der Gesamtkohorte der NGS Pilotprojekte an den Standorten München, Hannover und Heidelberg (Maier et al. 2023) wurde unter 1.777.264 gescreenten Kindern eine Geburtsprävalenz für Propionazidämie von 1:355.453 ermittelt.
2. In welcher Ausprägung (z. B. akut, subakut, chronisch) und in welchem Alter wird derzeit die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?	<u>Labor Hannover:</u> akut <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> In aller Regel (schwere Form) akut in den ersten Lebenstagen. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Der Krankheitsverlauf ist einerseits durch akute potentiell lebensbedrohliche Entgleisungen gekennzeichnet und andererseits durch chronische Beteiligung multipler weiterer Organsysteme, die im Krankheitsverlauf hinzukommen (Baumgartner et al. 2014). Hier sind die neurologischen Symptome (Epilepsie, Entwicklungsstörungen, extra-pyramidale Bewegungsstörung) und die kardiale Beteiligung (Kardiomyopathie und sekundäres Long-QT-Syndrom) von besonderer Bedeutung. Seltener treten Pankreatitiden und eine Optikusatrophie auf. Die akute Entgleisung manifestiert sich zunächst unspezifisch mit Erbrechen und Verschlechterung des Allgemeinzustandes, im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung der Vigilanz bis hin zum Koma. Typische Laborauffälligkeiten sind eine metabolische Azidose und Hyperammonämie. Insbesondere in der Neugeborenenzeit ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zu häufigen Krankheitsbildern wie der neonatalen Sepsis oder anderen Stoffwechselkrankheiten eine große Herausforderung (Baumgartner et al. 2014). Im Rahmen der ersten Entgleisung können bleibende

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Hirnschädigungen (klassischerweise der Basalganglien) entstehen, die den Krankheitsverlauf von Beginn an prägen durch extra-pyramidale Bewegungsstörungen und Entwicklungsstörungen. Studien zum Krankheitsverlauf unterscheiden zwischen <i>early onset</i> und <i>late onset</i> (Krankheitsbeginn innerhalb der Neonatalzeit bzw. nach 28 Lebenstagen): Diese Unterteilung ist auch für die Diskussion des NGS von besonderer Relevanz (Kölker et al. 2015, Heringer et al. 2016, Haijes et al. 2020). Es besteht keine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). In der japanischen Bevölkerung existiert jedoch eine milde Form, die im Rahmen des NGS in Japan vermehrt gefunden wurde (Yorifuji et al. 2002). Die ersten Symptome bei Propionazidämie treten je nach Schweregrad der Erkrankung innerhalb der Neugeborenenphase (<i>early onset</i>; Median 2-4 Tage) oder danach (<i>late onset</i>; Median 5-6 Monate) auf (Kölker et al. 2015). Eine Studie, die die Latenz bis zum Auftreten von Symptomen auch hinsichtlich des möglichen Nutzens eines NGS evaluierte, konnte zeigen, dass bis zum 8. Lebenstag noch 63% der Patienten mit Propionazidämie asymptomatisch waren und präsymptomatisch behandelt werden konnten (Heringer et al. 2016). Eine Studie mit Daten von 58 Propionazidämie-Patienten aus dem US-amerikanischen IBEM-IS (Inborn Errors of Metabolism Information System) zeigt, dass Patienten im NGS im Vergleich zu den erst nach Auftreten von klinischen Symptomen untersuchten Patienten früher diagnostiziert ($P=0,004$) und behandelt wurden ($P=0,011$). Die Hälfte der Patienten aus dem NGS (10/21) war in dieser Studie bei Diagnosestellung asymptomatisch (McCrary et al. 2017). Im Heidelberger NGS Pilotprojekt waren 3 von 4 Patienten mit Propionazidämie asymptomatisch bei Detektion über NGS (Schnabel et al. 2023). Auch eine weitere Erhebung zeigt, dass mehr als 60% der Patienten mit Propionazidämie durch das NGS

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	asymptomatisch detektiert wurden (Reischl-Hajj- abadi et al. 2024). In der gemeinsamen Evaluation der NGS Projekte aus Hannover, München und Hei- delberg betrug das mediane Alter der Patienten mit Propionazidämie bei Detektion über NGS 7 Tage. Von 5 Patienten mit Propionazidämie waren hier bei NGS Befund 2 symptomatisch, 2 asymptomatisch (n=1 keine Angabe) (Maier et al. 2023). Weitere Informationen zum Auftreten erster Symp- tome, Diagnosestellung und Therapiebeginn stam- men aus einem internationalen Patientenregister, in dem auch viele deutsche Patienten dokumentiert sind: The European registry and network for Intoxi- cation type Metabolic Diseases (E-IMD, https://www.e-imd.org; EAHC 20101201; Kölker et al. 2015). Hier wurde auch ein Vergleich zwischen Patienten, die aufgrund von klinischen Symptomen diagnosti- ziert wurden (selektive Diagnostik), und Patienten, die im NGS identifiziert wurden, angestellt. Für 144 Patienten mit Propionazidämie sind die De- tails dokumentiert: Der Median für die Diagnose- stellung lag bei 11 Tagen für alle Patienten, im se- lektiven Screening bei early onset-Patienten bei 8 Tagen und bei late onset-Patienten bei 210 Tagen. Patienten aus dem NGS wurden mit 8 Tagen diag- nostiziert (Heringer et al. 2016).
Zeitpunkt des Screenings	
3. Bitte schildern Sie den Krank- heitsverlauf und schätzen Sie die Eilbedürftigkeit der Therapie der Erkrankung ein?	<u>Labor Hannover:</u> Häufig frühe Entgleisung (innerhalb weniger Tage nach Geburt) mit nachhaltigen negativen Effekten, Hyperammonämie, daher ist bei Diagnostik Eile ge- boten (Notfall) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Schwere, lebensbedrohliche metabolische Dekomp- ensation mit Ketoazidose, Enzephalopathie, Le- thargie bis Koma. Frühe therapeutische Intervention hoch dringend. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Krankheitsverlauf siehe Antwort zu Frage 2.

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Die Therapie sollte frühestmöglich erfolgen. Bei hochgradigem Verdacht auf eine Propionazidurie sollte daher eine umgehende stationäre Aufnahme im Stoffwechselzentrum erfolgen.
Durchführung des Screenings	
4. Wie soll der Screeningalgorithmus gestaltet werden, sodass die Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden niedrig gehalten werden kann? (Rolle von Second-tier, Einfluss von Frühgeburtlichkeit, Erforderlichkeit von Kontrollblutkarte) Bitte nennen Sie dabei die empfohlenen Cut-Off-Werte und die entsprechenden Positiven Prädiktiven Werte (PPV) bei jedem Untersuchungsschritt.	<u>Labor Hannover:</u> - 1st tier: Propionylcarnitin, Methionin -> 2nd tier: Homocystein, Methionin, 2-Methylcitrat Propionylcarnitin, MMA (LC-MS/MS) - SSW <32 gehäuft; Methionin-Erhöhung nach AS-Infusion; unspezifisch erhöhtes 2-Methylcitrat -> bei PA keine Relevanz - Methionin oft niedrig bei schlechter Blutropfenqualität --> Ktr. Karte i.d.R. erforderlich -> bei PA keine Relevanz - cutoffs 1st tier: C3: <5 nmol/l; Methionin 7-60 nmol/l + C3/C2, C3/C16 sowie Met/Phe Quotienten -> Perzentilen-Berechnung <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Vorgehen bei Propionazidämie und Methylmalonazidurie identisch. Keine Kontrollkarte erforderlich, da Diagnosestellung auf 2 unabhängigen Analysen beruht (Erstmessung Propionylcarnitin, ergänzende Messung mittels 2nd-tier) Siehe: Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders. Monostori P, Klink G, Richter S, et al. PloS One. 2017;12:e0184897. Siehe: Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Dried Blood Spots Katharina J. Weiss et al. Ann Nutr Metab. 2020;76(4):268-276. doi: 10.1159/000508838. Epub 2020 Jul 17. Positive predictive value: 0.10 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Das Screeningverfahren sollte als zweistufiges Verfahren (Second-tier-Verfahren) gestaltet werden. Als Primärparameter (First-tier) werden Parameter aus der Tandem-Massenspektrometrie verwendet, die im Rahmen des Regelscreenings bereits durchgeführt wird. Verwendet werden hier die Parameter Propionylcarnitin (C3) und die Ratio C3/Acetylcarnitin (C3/C2). Als Second-tier-Parameter werden im Trockenblut Methylmalonsäure (MMA) / 3-OH-Propionsäure (3-OH-PA) sowie Methylcitrat (MCA) gemessen (für Details des vorgeschlagenen Algorithmus incl. Perzentilen der verwendeten Cut-offs vgl. Gramer et al. 2020). Der PPV dieses kombinierten Screeningalgorithmus für hierdurch erfassbare Zielkrankheiten lag in der Heidelberger Pilotstudie bei 0,45 mit einer leichten Häufung falsch-positiver Befunde bei Frühgeborenen. Betrachtet man nur die reifgeborenen Kinder, beträgt dieser Wert 0,55 (Gramer et al. 2020). Diese Werte sind mit dem PPV für andere etablierte NGS-Zielkrankheiten vergleichbar und hinsichtlich des großen Nutzens des möglichen Screenings gut vertretbar. Isoliert betrachtet lag der PPV für eine der Zielkrankheiten des 2nd-tier Panels nach V.a. Propionazidämie im Heidelberger Pilotprojekt bei 0,12 (Schnabel et al. 2023). In der gemeinsamen Auswertung der Pilotprojekte in Hannover, München und Heidelberg betrug der PPV für Propionazidämie 0,1 (Maier et al. 2023). Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen,

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	die die erneute Bestimmung der Metaboliten MMA/MCA/3-OH-PA umfasst. Bei deutlichen Auffälligkeiten in der 1. Karte oder spätestens nach erneut auffälliger Kontrollkarte sollte eine Konfirmationsdiagnostik (s. unten) erfolgen.
5. Welche Faktoren haben Einfluss auf die Ergebnisse des Screenings?	<u>Labor Hannover:</u> - Gestationsalter (siehe Punkt 4) - AS-Infusion (siehe Punkt 4) - Blutropfenqualität (siehe Punkt 4) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Keine bekannt. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei Frühgeborenen wurde für den kombinierten Screening-Algorithmus zur Erfassung aller hier diskutierten Zielkrankheiten (2nd-tier-Analysen mit Bestimmung von MMA/MCA/3-OH-PA sowie Hcy) eine leichte Häufung falsch-positiver Befunde berichtet (Gramer et al. 2020). Da bei milden Auffälligkeiten aber zunächst eine Kontrolle im Trockenblut ausreichend ist, die bei Frühgeborenen aufgrund verschiedener Störfaktoren ohnehin häufiger erforderlich ist, entsteht keine relevante Zusatzbelastung für diese Gruppe von Neugeborenen.
Abklärungsdiagnostik	
6. Wer soll im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die weitere Diagnostik vornehmen?	<u>Labor Hannover:</u> - spezialisiertes Stoffwechselzentrum <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Alle Neugeborenen müssen zeitnah in einem Stoffwechselzentrum einer Universitäts-Kinderklinik stationär aufgenommen werden. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen,

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	die die erneute Bestimmung der Metaboliten MCA/3-OH-PA umfasst. Diese Trockenblutprobe kann durch den / die heimatnahe Kinderärzt:in eingesandt werden. Die Konfirmationsdiagnostik (s. unten) bei erneuter Auffälligkeit in der 2. Karte oder bereits initial deutlicher Auffälligkeit sollte in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum erfolgen. Bei hochgradigem Verdacht auf eine Propionazidämie erfolgt dies in Form einer umgehenden stationären Aufnahme im nächstgelegenen Stoffwechselzentrum.
7. Welche Abklärungsdiagnostik sollte zur Anwendung kommen?	<u>Labor Hannover:</u> - organische Säuren (Urin), Propionsäure, 2-Methylcitrat (Plasma) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Bestimmung von Ammoniak, Lactat, Blutgasen, Acylcarnitine (und Aminosäuren) im Plasma, organische Säuren im Urin. Ergänzend Molekulargenetik. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bestimmung von Ammoniak, Laktat, Blutgasen, Acylcarnitinen im Trockenblut, Aminosäuren im Plasma, organischen Säuren im Urin. In Abhängigkeit von den erhobenen Befunden ergänzend Molekulargenetik.
8. In welchem Zeitraum soll die Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden?	<u>Labor Hannover:</u> - frühzeitig in einem Stoffwechselzentrum oder einer pädiatrischen (Intensiv)Abteilung <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Im Rahmen der stationären Aufnahme. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei hochauffälligen Befunden umgehende stationäre Aufnahme im nächstgelegenen Stoffwechselzentrum.

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Erforderliche Therapie	
9. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	<u>Labor Hannover:</u> - Aminosäure-arme Diät; Carnitin-Substitution, Absenkung des Ammoniaks, Vitalkontrolle etc. <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Anabolisierung mittels intravenöser Glucoseinfusion, Proteinrestriktion, Carnitin-Supplementierung. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Für die Propionazidämie liegt eine internationale Leitlinie (in 1. Revision) zur Diagnostik und Therapie vor (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021). Die Standardtherapie der Propionazidämie besteht aus einer speziellen Diät und Pharmakotherapie mit L-Carnitin. Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für metabolische Entgleisungen (z. B. bei Infekten, Operationen) gelten. Als weiterer, in den vergangenen Jahren zunehmend angewandter und erfolgversprechender Therapieansatz steht eine Lebertransplantation zur Verfügung. Eine frühzeitige Transplantation wird zunehmend nicht nur für Patienten mit instabiler Stoffwechselsituation oder bei beginnenden Langzeitkomplikationen in Erwägung gezogen, sondern auch als präemptive Maßnahme für frühdiagnostizierte Patienten (Yap et al. 2020, Molema et al. 2021, Chakrapani et al. 2023). Im Rahmen von Studien gibt es Ansätze zu einer mRNA-Therapie und einer Gentherapie.
10. Inwieweit beeinflusst die Therapie das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Vermeidung einer schweren, lebensbedrohlichen metabolischen Dekompensation (inkl. Dialyse). <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Ein NGS auf Propionazidämie ermöglicht eine Identifizierung der Kinder bereits asymptomatisch oder früh symptomatisch auch bei <i>early onset</i>-Verlaufsformen. So können die Kinder früh einer spezifischen symptomatischen Therapie und der regelmäßigen interdisziplinären Betreuung in einem spezialisierten metabolischen Zentrum zugeführt werden, insbesondere sollen schwerwiegende Komplikationen der ersten Entgleisung vermieden werden (Heringer et al. 2016, Mc Crory et al. 2016, Grünert et al. 2012, Haijes et al. 2020, Dionisi-Vici et al. 2006). Folgende Effekte auf den Verlauf der Erkrankung, das Überleben und die Prognose sind beschrieben: Grünert et al. (2012) haben im Rahmen einer retrospektiven Querschnittstudie 55 Propionazidämie-Patienten aus 16 Stoffwechselzentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz verglichen. 20 Patienten wurden im NGS diagnostiziert und 35 im selektiven Screening. Im NGS wurden die Patienten signifikant früher diagnostiziert (Median 6 Tage, Range: 4–13 Tage) als die Patienten im selektiven Screening (Median 12 Tage, Range: 3 Tage bis 8 Jahre). Bei tendenziell geringerer Mortalität in der NGS-Gruppe unterschied sich der Langzeitverlauf hinsichtlich der Häufigkeit metabolischer Entgleisungen und neurologischer Komplikationen sowie kognitiver Beeinträchtigung zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (Grünert et al. 2012). Die Daten stammen allerdings von einer historischen Kohorte, ebenso wie die Studie von Dionisi-Vici et al. (2006). Daten einer Heidelberger Studie zeigen, dass bei Propionazidämie trotz Früherkennung im NGS unter konventioneller Therapie ein symptomatischer

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Krankheitsverlauf mit relevanter Mortalität und verschiedenen Langzeitkomplikationen in der Regel nicht verhindert werden kann (Reischl-Hajiabadi et al. 2024). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass eine Lebertransplantation zunehmend als vielversprechende Therapieoption in Erwägung gezogen wird – nicht nur für Patienten mit instabiler Stoffwechselsituation oder bei beginnenden Langzeitkomplikationen, sondern auch als präemptive Maßnahme für frühdiagnostizierte Patienten (Molema et al. 2021, Chakrapani et al. 2023). In der hier erwähnten Outcome-Studie (Reischl-Hajiabadi et al. 2024) waren keine Patienten mit Organtransplantation enthalten. Heringer et al. (2016) konnten zeigen, dass Patienten, die über NGS detektiert wurden, ein niedrigeres Risiko einer progredienten kardialen Beteiligung haben verglichen zu symptomatisch diagnostizierten Patienten. Haijes et al. (2020) evaluierten vor Einführung des NGS in den Niederlanden die historischen Daten von 76 Patienten und fanden eine mäßige Risikoreduktion für Langzeitschäden durch die erste Stoffwechselkrise. Zudem kommt es ohne ein NGS bei symptomatischen Kindern in der ersten neonatalen Entgleisung immer wieder zu später Diagnose z.B. aufgrund der Fehldiagnose einer Neugeboreneninfektion in der erstbehandelnden Einrichtung. Zusätzlich profitieren die Familie der identifizierten Kinder von der frühen Identifizierung durch die Reduktion der Belastung durch eine lange „<i>diagnostic delay</i>“.
11. Inwieweit ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung entscheidend für das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Günstig bzgl. der postnatalen Mortalität. Kaum Einfluss auf Langzeit-Outcome. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Siehe Frage 10. Die Therapie sollte frühestmöglich begonnen werden.
Sonstige Erkenntnisse	
12. Wie schätzen Sie ein mögliches Schadenspotenzial eines Screenings auf die Zielerkrankung ein (z. B. Verunsicherung der Eltern für den Zeitraum der Befunderhebung)?	<u>Labor Hannover:</u> - Die Propionacidurie ist mit 2nd tier Diagnostik zuverlässig detektierbar, daher ist das Schadenspotenzial bzgl. des Wartens auf einen Kontrollbefund gering <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Im Vergleich zu anderen Zielerkrankungen nicht erhöht. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die Belastung der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund unterscheidet sich nicht von der bei den aktuellen metabolischen Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings. Die Konfirmationsdiagnostik erfolgt in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum, so dass eine fachkompetente Kommunikation mit den Familien auch vor Abschluss der Konfirmationsdiagnostik sichergestellt ist.
13. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Neugeborenen-Screenings auf die Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening?	<u>Labor Hannover:</u> - im Rahmen des Neugeborenen-Screenings und im second tier jeweils 6 Monate <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Da möglicherweise ein hoch sensitives Tandem-MS-Gerät angeschafft werden muss und aufgrund der Etablierung einer neuen Methode erscheint ein zeitlicher Vorlauf von 1 Jahr sinnvoll. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Unter Berücksichtigung der aktuell bereits anstehenden Änderungen der Kinder-Richtlinie (u.a. 2nd-Tier-Strategie für AGS-Screening, neues Mitteilungskonzept) scheint ein Vorlauf von 12 Monaten für die Labore, die noch kein Pilotprojekt für die hier

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	zur Diskussion stehenden Zielkrankheiten durchführen, angemessen. Labore, die bereits ein Pilotprojekt etabliert hatten, könnten innerhalb dieser Übergangsfrist bereits früher mit einer Überführung in das Regelscreening beginnen.
14. Bestehen Bedenken bei einer möglichen Aufnahme in das erweiterte Neugeborenen-Screening hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut bzw. Stanzlingen? Sind in diesem Zusammenhang Limitationen bei den einzelnen Laborverfahren bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - lediglich 1 x 3,2 mm Stanzling, somit keine Bedenken, Nachforderung aufgrund mangelnden Materials eher Rarität, Parameter meist eindeutig einer PA zuzuweisen <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Im Rahmen unserer Evaluationsstudie über 10 Jahre spielte die Menge des aufgetropften Blutes im Vergleich zu anderen Screening-Erkrankungen keine Rolle. Siehe: Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples Esther M. Maier et al. J Inherit Metab Dis. 2023 Nov;46(6):1043-1062. doi: 10.1002/jimd.12671. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37603033 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Nein, keine Bedenken hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut. Das Screening auf die durch Second-tier- Strategien (Hcy / MMA / MCA / 3-OH-PA) erfassbaren Zielkrankheiten kann aus der für das derzeitige Regelscreening verwendeten Screeningprobe durchgeführt werden. Sofern die Karten vorschriftsgemäß mit Blut betropft sind (mind. 4 gut ausgetropfte Kreise), ist die Probenmenge ausreichend. Im Screening-Pilotprojekt in Heidelberg musste nur in sehr seltenen Fällen eine weitere Probe wegen ungenügender Probenmenge angefordert werden.
15. Welche Unterschiede und Limitationen sind bei den einzelnen Laborverfahren zu beachten?	<u>Labor Hannover:</u> - Blutropfenqualität, Beschaffenheit der Anlagen, Expertise des Personals <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Für die Durchführung der 2nd-tier-Teste ist der Einsatz eines hoch sensitiven Tandem-MS-Gerätes erforderlich. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die erforderlichen First-tier-Parameter (s. oben) werden bereits jetzt im Rahmen der Tandem-Massenspektrometrie (MS) erhoben, aber nicht für das derzeitige Regelscreening verwendet. Hier ist also kein zusätzliches Laborverfahren erforderlich, sondern die Etablierung / Programmierung der entsprechenden Algorithmen zur Veranlassung der Second-tier-Untersuchungen (Hcy, MMA, MCA, 3-OH-PA). Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2nd-Tier-Methoden bestimmt werden sollen, ist für diese LC-MS/MS-Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensitiver als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden. Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin-B12-Mangel, die Remethylierungsstörungen, die Methylmalonazidurien und die Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2nd-Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom (vgl. Beschluss des G-BA Prüfung der Kinder-Richtlinie aufgrund aktualisierter Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Absatz 2 Nummer 6 Genodiagnostikgesetz vom 21.03.24) ist ein solches System geeignet.
16. Sind Ihnen externe Qualitätssicherungsmaßnahmen von zertifizierten Laboren bspw. im Rahmen von Ringversuchungen bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Ringversuche (ERNDIM) - Interlaborvergleich über Labor Becker (München) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Bzgl. der quantitativen Analyse von Propionylcarnitin mittels Tandem-MS werden regelmäßig Ringversuche durchgeführt. Proficiency Testing, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) https://nbs.dynamics365portals.us/

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bezüglich der First-tier Parameter aus der Tandem-MS werden bereits jetzt regelmäßig Ringversuche durchgeführt (Proficiency Testing, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) https://nbs.dynamics365portals.us/). Es ist ein Ringversuch des CDC Atlanta vorhanden für Hcy, MMA, MCA im Trockenblut (vgl. https://www.cdc.gov/newborn-screening/php/faqs/index.html). Zusätzlich wäre ein Laboraustausch von Proben zwischen Screeninglaboren zur externen Qualitätssicherung möglich.
17. Sind Ihnen Pilotprojekte zu einem Screening auf Propionazidämie bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Heidelberger Studie "Newborn Screening 2020" (u.a.: Gramer et al.; 2018; World J Pediatr) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> New target diseases in newborn screening Recommendations derived from a pilot study W. Röschinger et al. Monatsschr Kinderheilkd 163, 142–149 (2015). https://doi.org/10.1007/s00112-014-3297-0 Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples Esther M. Maier et al. J Inher Metab Dis. 2023 Nov;46(6):1043-1062. doi: 10.1002/jimd.12671. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37603033 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> An den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg laufen NGS-Pilotprojekte unter Anwendung von Second-tier-Strategien, die auch das Screening auf Propionazidämie umfassen. Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen, die auch die Propionazidämie einschließt. Aus dieser Studie sind bereits Publikationen zum Outcome der im NGS identifizierten

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Kinder mit Propionazidämie hervorgegangen (z.B. Reischl-Hajiabadi et al. 2024).
<u>Anmerkung Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u>	Zusammengefasst ist das Screening auf Propionazidämie sehr gut in das biochemisch basierte NGS zu integrieren. Diese Erkrankung sollte immer gemeinsam mit den weiteren Zielerkrankungen neonataler Vitamin-B ₁₂ -Mangel, Homocystinurie und isolierte und kombinierte Methylmalonazidurien erfasst werden. Patienten mit all diesen Erkrankungen werden bei einem Screening gleichermaßen erfasst, so dass ein Ausblenden der Diagnosen in der Phase der Screeninguntersuchung gar nicht möglich ist (s. Gramer et al 2017, Gramer et al 2020). Auch die Kosten verändern sich nicht. Schließlich sind alle erfassten Erkrankungen bzw. Diagnosen lebensentscheidend und nach einer frühen Diagnostik im NGS durch Therapien positiv beeinflussbar bzw. sogar vermeidbar. Die Gesamthäufigkeit der so gefundenen Erkrankungen beträgt nach den Ergebnissen des Heidelberger Screeningprojektes NGS 2025 1:3.305 Neugeborene (Schnabel et al. 2023).
<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Abkürzungsverzeichnis	
3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure
C0	Freies Carnitin
C2	Acetylcarnitin
C3	Propionylcarnitin
Cbl	Cobalamin
CBS	Cystathionin-β-Synthase
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
E-IMD	The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IBEM-IS	The Inborn Errors of Metabolism Information System
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

MCA	Methylzitat / Methylzitonensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NB	Normbereich
NGS	Neugeborenenenscreening
PA	Propionsäure
PCC	Propionyl-CoA-Carboxylase

Literaturliste Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:

Zielkrankheit Propionazidämie

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Baumgartner MR; Hörster F; Dionisi-Vici C; Haliloglu G; Karall D; Chapman KA; Huemer M; Hochuli M; Assoun M; Ballhausen D; Burlina A; Fowler B, Grünert SC, Grünwald S, Honzik T, Merinero B, Pérez-Cerdá C, Scholl-Bürgi S, Skovby F, Wijburg F, MacDonald A, Martinelli D, Sass JO, Valayannopoulos V, Chakrapani A
	TI:	Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 2/9 (130) / 2014
2	AU:	Chakrapani A, Stojanovic J, Vara R, De Nictolis F, Spada M, Dionisi-Vici C
	TI:	Safety, efficacy, and timing of transplantation(s) in propionic and methylmalonic aciduria
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/(466-481) / 2023
3	AU:	Dionisi-Vici C; Deodato F; Röschinger W; Rhead W; Wilcken B
	TI:	'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry
	SO:	J Inherit Metab Dis / 29/2-3 (383-9) / 2006
4	AU:	Forny P; Hörster F; Ballhausen D; Chakrapani A; Chapman KA; Dionisi-Vici C; Dixon M; Grünert SC; Grünwald S; Haliloglu G; Hochuli M; Honzik T; Karall D; Martinelli D; Molema F; Sass JO; Scholl-Bürgi S; Tal G; Williams M; Huemer M; Baumgartner MR
	TI:	Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (566-592) / 2021
5	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
6	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
7	AU:	Grünert SC; Müllerleile S; de Silva L; Barth M; Walter M; Walter K; Meissner T; Lindner M; Ensenaer R; Santer R; Bodamer OA; Baumgartner MR; Brunner-Krainz M; Karall D; Haase C; Knerr I; Marquardt T; Hennermann JB; Steinfeld R; Beblo S; Koch HG; Konstantopoulou V; Scholl-Bürgi S; van Teeffelen-Heithoff A; Suormala T; Sperl W; Kraus JP; Superti-Furga A; Schwab KO; Sass JO
	TI:	Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening
	SO:	J Inherit Metab Dis / 35/1 (41-9) / 2012
8	AU:	Haijes HA; Molema F; Langeveld M; Janssen MC; Bosch AM; van Spronsen F; Mulder MF; Verhoeven-Duif NM; Jans JJM; van der Ploeg AT; Wagenmakers MA; Rubio-Gozalbo ME; Brouwers MCGJ; de Vries MC; Langendonk JG; Williams M; van Hasselt PM
	TI:	Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: what to aim, expect, and evaluate from newborn screening?
	SO:	Inherit Metab Dis / 43/3 (424-437) / 2020
9	AU:	Heringer J; Valayannopoulos V; Lund AM; Wijburg FA; Freisinger P; Barić I; Baumgartner MR; Burgard P; Burlina AB; Chapman KA; I Saladelafont EC; Karall D; Mühlhausen C; Riches V; Schiff M; Sykut-Cegielska J; Walter JH; Zeman J; Chabrol B; Kölker S; additional individual contributors of the E-IMD consortium
	TI:	Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / 39/3 (341-353) / 2016
10	AU:	Kölker S; Garcia-Cazorla A; Valayannopoulos V; Lund AM; Burlina AB; Sykut-Cegielska J; Wijburg FA; Teles EL; Zeman J; Dionisi-Vici C; Barić I; Karall D; Augoustides-Savvopoulou P; Akglaede L; Arnoux JB; Avram P; Baumgartner MR; Blasco-Alonso J; Chabrol B; Chakrapani A; Chapman K; I Saladelafont EC; Couce ML; de Meirleir L; Dobbelaere D; Dvorakova V; Furlan F; Gleich F; Gradowska W; Grünwald S; Jalan A; Häberle J; Haege G; Lachmann R; Laemmle A; Langereis E; de Lonlay P; Martinelli D; Matsumoto

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		S; Mühlhausen C; de Baulny HO; Orteiz C; Peña-Quintana L; Ramadža DP; Rodrigues E; Scholl-Bürgi S; Sokal E; Staufner C; Summar ML; Thompson N; Vara R; Pinera IV; Walter JH; Williams M; Burgard P
	TI:	The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1041-57) / 2015
11	AU:	Maier EM, Mütze U, Janzen N, Steuerwald U, Nennstiel U, Odenwald B, Schuhmann E, Lotz-Havla AS, Weiss KJ, Hammersen J, Weigel C, Thimm E, Grünert SC, Hennermann JB, Freisinger P, Krämer J, Das AM, Illsinger S, Gramer G, Fang-Hoffmann J, Garbade SF, Okun JG, Hoffmann GF, Kölker S, Röschinger W
	TI:	Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/6 (1043-1062) / 2023
12	AU:	McCrary NM; Edick MJ; Ahmad A; Lipinski S; Scott Schwoerer JA; Zhai S; Justice K; Cameron CA; Berry SA; Pena LD; Inborn Errors of Metabolism Collaborative
	TI:	Comparison of Methods of Initial Ascertainment in 58 Cases of Propionic Acidemia Enrolled in the Inborn Errors of Metabolism Information System Reveals Significant Differences in Time to Evaluation and Symptoms at Presentation
	SO:	J Pediatr / 180 (200-205.e8) / 2017
13	AU:	Molema F, Martinelli D, Hörster F, Kölker S, Tangeraas T, de Koning B, Dionisi-Vici C, Williams M; additional individual contributors of MetabERN.
	TI:	Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data.
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (593-605) / 2021
14	AU:	Reischl-Hajabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, Posset R, Lommer-Steinhoff S, Grünert SC, Thimm E, Freisinger P, Hennermann JB, Krämer J, Gramer G, Lenz D, Christ S, Hörster F, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Mütze U
	TI:	Outcomes after newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia and homocystinurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / doi: 10.1002/jimd.12731. Epub ahead of print. PMID: 38563533 / 2024
15	AU:	Schnabel E, Kölker S, Gleich F, Feyh P, Hörster F, Haas D, Fang-Hoffmann J, Morath M, Gramer G, Röschinger W, Garbade SF, Hoffmann GF, Okun JG, Mütze U.
	TI:	Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria.
	SO:	Nutrients / 15/15 (3355) / 2023
16	AU:	Wongkittichote P; Ah Mew N; Chapman KA
	TI:	Propionyl-CoA carboxylase - A review
	SO:	Mol Genet Metab / 122/4 (145-152) / 2017

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
17	AU:	Yap S; Vara R; Morais A
	TI:	Post-transplantation Outcomes in Patients with PA or MMA: A Review of the Literature
	SO:	Adv Ther / 37/5 (1866-1896) / 2020
18	AU:	Yorifuji T; Kawai M; Muroi J; Mamada M; Kurokawa K; Shigematsu Y; Hirano S; Sakura N; Yoshida I; Kuhara T; Endo F; Mitsubuchi H; Nakahata T
	TI:	Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: presence of a common mutation and possible clinical implications
	SO:	Hum Genet / 111/2 (161-5) / 2002

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Unterausschuss Methodenbewertung

Erläuterungen zur Einholung von Sachverständigenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im ENS. Sollten, Ihrer Meinung nach, wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an kinder-rili@g-ba.de zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des G-BA wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

Funktion des Sachverständigen

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie ihre Antworten abgeben (z.B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

Labor Hannover: Leistungserbringer (Routine-Diagnostiklabor, Neugeborenen-Screening)

Labor Becker MVZ GbR, München: Leistungserbringer

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer, MBA (Leiterin der Abteilung für angeborene Stoffwechselerkrankungen Ärztliche Leitung Neugeborenencreening und Stoffwechsellabor Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Antworten



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-screening (ENS)

Stand: 25.04.2024

Bitte beantworten Sie die Fragen in Bezug zur Zielkrankheit **Methylmalonazidurie**.

Prävalenz	
1. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt?	<u>Labor Hannover:</u> lediglich Angaben zur kumulierten globalen Prävalenz (mit/ohne Homocys.): 1:50.000 <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Geburten 2021: 795.492 (DGNS-Report, https://www.screening-dgns.de/) Prävalenz: 1:148.105 Zu erwartende Zahl an Neuerkrankungen pro Jahr: 5.37 Siehe: Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples Esther M. Maier et al. J Inherit Metab Dis. 2023 Nov;46(6):1043-1062. doi: 10.1002/jimd.12671. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37603033 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die sog. isolierten Methylmalonazidurie bezeichnen eine ätiologisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die biochemisch durch eine erhöhte Konzentration von Methylmalonsäure (MMA) in Blut und anderen Körperflüssigkeiten gekennzeichnet sind. Im Gegensatz zu den sog. kombinierten Methylmalonazidurie findet sich keine erhöhte Konzentration von Homocystein. Im Einzelnen handelt es sich um eine komplette (<i>mut</i>⁰-Typ) oder partielle Defizienz (<i>mut</i>-Typ) der Methylmalonyl-CoA-Mutase (<i>MMUT</i>-Gen) oder angeborene Defekte im Stoffwechsel des Cofaktors Adenosylcobalamin (<i>cblA</i>-Typ, <i>MMAA</i>-Gen; <i>cblB</i> -Typ, <i>MMAB</i>-Gen):

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	OMIM #25100: Methylmalonazidämie, <i>mut</i>-Typ (beinhaltet <i>mut⁰</i>- und <i>mut</i>-Typ) OMIM #25110: Methylmalonazidämie, <i>cblA</i>-Typ OMIM #25110: Methylmalonazidämie, <i>cblB</i>-Typ Das mitochondriale Enzym Methylmalonyl-CoA Mutase (MCM) ist in einem Stoffwechselweg lokalisiert, der die gemeinsame Endstrecke im Abbau verschiedener Aminosäuren (Isoleuzin, Methionin, Threonin und Valin), ungeradzahlige Fettsäuren und Abbauprodukte von Darmbakterien mit der zellulären Energiegewinnung im Zitratzyklus verbindet (Baumgartner et al. 2014, Forny et al. 2021, Hörster et al. 2021). Die isolierten Methylmalonazidurien gehören zu den seltenen Erkrankungen mit einer weltweiten kumulativen Prävalenz von 1:50.000 (Baumgartner et al. 2014), die regional sehr unterschiedlich sein kann: So findet die Neugeborenen-Screening (NGS) Pilotstudie aus Heidelberg [NGS 2025; Universitätsklinikum Heidelberg: Pilotprojekt NGS 2020/ NGS 2025 (uni-heidelberg.de); Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: DRKS00025324; PI: Prof. Dr. Georg F. Hoffmann] für die isolierten Methylmalonazidurien eine Geburtsprävalenz von etwa 1:110.000 Neugeborenen (Schnabel et al. 2023), einer Pilotstudie aus Bayern etwa 1:300.000 Neugeborene (Weiss et al. 2020) und eine Studie aus Spanien 1:150.000 Neugeborene (Martin-Rivada et al. 2022). In der Gesamtkohorte der NGS-Pilotprojekte an den Standorten München, Hannover und Heidelberg (Maier et al. 2023) wurde unter 1.777.264 gescreenten Kindern eine Geburtsprävalenz für Methylmalonazidurie von 1:148.105 ermittelt (Maier et al. 2023).
2. In welcher Ausprägung (z. B. akut, subakut, chronisch) und in welchem Alter wird derzeit die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?	<u>Labor Hannover:</u> akut <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> In aller Regel (schwere Form) akut in den ersten Lebenstagen. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Bei den isolierten Methylmalonazidurien treten erste Symptome bei je nach Schweregrad der Erkrankung innerhalb der ersten Lebensstage (<i>early onset</i>; 2-3 Tage) bzw. des ersten Lebensjahres (<i>late onset</i>; 3-6 Monate) auf (Kölker et al. 2015). Eine Studie, die die Latenz bis zum Auftreten von Symptomen auch hinsichtlich des möglichen Nutzens eines NGS (Befund bis Tag 8) evaluierte, konnte zeigen, dass am 8. Lebenstag noch 59% cbl⁻ - und 72% der cbl⁺-Patienten asymptomatisch sind und prä-symptomatisch behandelt werden könnten (Heringer et al. 2016). Im Rahmen eines bayrischen Pilotprojektes wurden insgesamt 4 Neugeborene mit isolierter Methylmalonazidämie identifiziert, davon waren 3 bei Eintreffen des Screeningergebnisses bereits symptomatisch (Weiss et al. 2020). Im Heidelberger Pilotprojekt wurden 3 von 5 Patienten mit Methylmalonazidurie durch das NGS präsymptomatisch detektiert, 2 Patienten mit mut⁻-Typ der Methylmalonazidurie zeigten lediglich eine milde Hyperammonämie (Schnabel et al. 2023). In der gemeinsamen Auswertung der NGS-Pilotprojekte an den Standorten München, Hannover und Heidelberg (Maier et al. 2023) waren von 11 konfirmierten Patienten mit Methylmalonazidurie 5 Patienten symptomatisch bei NGS Befund, 3 waren asymptomatisch (3 weitere ohne Angabe).
Zeitpunkt des Screenings	
3. Bitte schildern Sie den Krankheitsverlauf und schätzen Sie die Eilbedürftigkeit der Therapie der Erkrankung ein?	<u>Labor Hannover:</u> Häufig frühe Entgleisung (innerhalb weniger Tage nach Geburt) mit nachhaltigen negativen Effekten, daher bei Diagnostik Eile geboten (Notfall) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Schwere, lebensbedrohliche metabolische Dekompensation mit Ketoazidose, Enzephalopathie, Lethargie bis Koma. Frühe therapeutische Intervention hoch dringend. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Der Krankheitsverlauf ist durch das wiederholte Auftreten akuter, potentiell lebensbedrohlicher Stoffwechselentgleisungen gekennzeichnet, die bereits im Neugeborenenalter zu einer irreversiblen

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	ZNS-Schädigung führen können. Betroffene entwickeln im Langzeitverlauf zudem eine chronisch progrediente Multiorgan-Beteiligung (Baumgartner et al. 2014). Hierbei sind besonders neurologische (Epilepsie, Entwicklungs- und Bewegungsstörungen) und renale Manifestationen (chronische Niereninsuffizienz) hervorzuheben. Seltener treten Pankreatitis, Optikusatrophie und Kardiomyopathie auf. Die akute Stoffwechselentgleisung manifestiert sich zunächst unspezifisch mit Inappetenz, Erbrechen und einer Sepsis-artigen Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung der Vigilanz bis hin zum Koma. Typische Laborauffälligkeiten sind eine metabolische Azidose und eine Hyperammonämie. Insbesondere in der Neugeborenenzeit ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zu häufigen Krankheitsbildern wie der Neugeboreneninfektion oder anderen Stoffwechselkrankheiten eine große Herausforderung (Baumgartner et al. 2014). Im Rahmen der ersten Entgleisung können bleibende Hirnschädigungen (insbesondere der Basalganglien) entstehen, die den Krankheitsverlauf von Beginn an durch extrapyramidale Bewegungs- und Entwicklungsstörungen ungünstig beeinflussen. Studien zum Krankheitsverlauf unterscheiden zwischen einer frühen (early onset, d.h. Neugeborenenphase und späten (late onset, d.h. nach der Neugeborenenphase) klinischen Manifestation der Erkrankung. Diese Unterteilung ist auch für das Neugeborenencreening relevant (Kölker et al. 2015, Heringer et al. 2016, Haijes et al. 2020). Die vier ätiologischen Krankheitsgruppen (mut0, mut-, cblA, cblB) unterscheiden sich im Schweregrad des klinischen Phänotyps (Hörster et al. 2007, Hörster et al. 2009 und Baumgartner et al. 2014). Ein Ansprechen auf eine Supplementation mit Hydroxycobalamin (OH-Vitamin B12; cbl+), die häufig beim cblA-Typ, aber nur selten beim cblB-Typ und nicht beim mut-Typ zu finden ist, ist prognostisch günstiger, als ein fehlendes Ansprechen auf Hydroxycobalamin (cbl-) (Hörster et al. 2007, Hörster et al. 2009, Hörster et al. 2021, Forny et al. 2021). cbl+-Patienten haben eine höhere Lebenserwartung und

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	entwickeln seltener und später neurologische und renale Organkomplikationen als cbl--Patienten (Hörster et al. 2020). Vor dem Einsetzen der ersten Stoffwechselentgleisung unterscheiden sich die beiden Patientengruppen hingegen nicht in ihrer klinischen Präsentation (Hörster et al. 2020). Um ein Ansprechen auf Hydroxycobalamin sicher festzustellen oder auszuschließen, sollte es nach einem standardisierten Protokoll untersucht werden (Baumgartner et al. 2014). Die Therapie sollte frühestmöglich erfolgen. Bei hochgradigem Verdacht auf eine schwere Form der Methylmalonazidurie sollte daher eine umgehende stationäre Aufnahme im Stoffwechselzentrum erfolgen. Bei milderer Auffälligkeiten im Neugeborenen-Screening und gutem klinischen Allgemeinbefinden des Kindes kann eine kurzfristige ambulante Vorstellung ausreichend sein.
Durchführung des Screenings	
4. Wie soll der Screeningalgorithmus gestaltet werden, sodass die Rate an falsch positiven und falsch negativen Befunden niedrig gehalten werden kann? (Rolle von Second-tier, Einfluss von Frühgeburtlichkeit, Erforderlichkeit von Kontrollblutkarte) Bitte nennen Sie dabei die empfohlenen Cut-Off-Werte und die entsprechenden Positiven Prädiktiven Werte (PPV) bei jedem Untersuchungsschritt.	<u>Labor Hannover:</u> - 1st tier: Propionylcarnitin, Methionin -> 2nd tier: Homocystein, Methionin, 2-Methylcitrat, Propionylcarnitin, MMA (LC-MS/MS) - SSW <32 gehäuft: Methionin-Erhöhung nach AS-Infusion; unspezifisch erhöhtes 2-Methylcitrat -> bei MMA keine Relevanz - Methionin oft niedrig bei schlechter Bluttröpfchenqualität -->Ktr. Karte i.d.R. erforderlich ->bei MMA keine Relevanz - cutoffs 1st tier: Propionylcarnitin: <5 nmol/l; Methionin 7-60 nmol/l + C3/C2, C3/C16 sowie Met/Phe Quot. -> Perzentilen-Berechnung <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Vorgehen bei Methylmalonazidurie und Propionazidämie identisch.

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Keine Kontrollkarte erforderlich, da Diagnosestellung auf 2 unabhängigen Analysen beruht (Erstmessung Propionylcarnitin, ergänzende Messung mittels 2nd-tier) Siehe: Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders. Monostori P, Klink G, Richter S, et al. PloS One. 2017;12:e0184897. Siehe: Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million Dried Blood Spots Katharina J. Weiss et al. Ann Nutr Metab. 2020;76(4):268-276. doi: 10.1159/000508838. Epub 2020 Jul 17. Between June 1, 2011, and December 31, 2018, 1,195,850 samples from Bavarian newborns were analyzed. Among them, 3,595 (0.3%) NBS samples showed an elevated concentration of the first-tier metabolite C3 and its respective ratios according to the cutoff criteria described above and thus triggered second-tier analysis. In 37 newborns (0.003%; 1/32,000), an elevated concentration of MMA was detected, and diagnostic workup was initiated. Positive predictive value: 0.27 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Das Screeningverfahren sollte als zweistufiges Verfahren (Second-tier-Verfahren) gestaltet werden. Als Primärparameter (First-tier) werden Parameter aus der Tandem-Massenspektrometrie verwendet, die im Rahmen des Regelscreenings bereits durch-

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	geführt wird. Verwendet werden hier die Parameter Propionylcarnitin (C3) und die Ratio C3/Acetylcarnitin (C3/C2). Als Second-tier-Parameter werden im Trockenblut Methylmalonsäure (MMA) / 3-OH-Propionsäure (3-OH-PA) sowie Methylcitrat (MCA) gemessen (für Details des vorgeschlagenen Algorithmus incl. Perzentilen der verwendeten Cut-offs vgl. Gramer et al. 2020). Der PPV dieses kombinierten Screeningalgorithmus für hierdurch erfassbare Zielkrankheiten lag in der Heidelberger Pilotstudie bei 0,45 mit einer leichten Häufung falsch-positiver Befunde bei Frühgeborenen. Betrachtet man nur die reifgeborenen Kinder, beträgt dieser Wert 0,55 (Gramer et al. 2020). Diese Werte sind mit dem PPV für andere etablierte NGS-Zielkrankheiten vergleichbar und hinsichtlich des großen Nutzens des möglichen Screenings gut vertretbar. Isoliert betrachtet lag der PPV für eine der Zielkrankheiten des 2nd-tier Panels nach V.a. isolierte Methylmalonazidurie im Heidelberger Pilotprojekt bei 0,47 (Schnabel et al. 2023). In der gemeinsamen Auswertung der Pilotprojekte in Hannover, München und Heidelberg betrug der PPV für Methylmalonazidurien 0,27 (Maier et al. 2023). Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen, die die erneute Bestimmung der Metaboliten MMA/MCA/3-OH-PA (und Hcy) umfasst. Bei deutlichen Auffälligkeiten in der 1. Karte oder spätestens nach erneut auffälliger Kontrollkarte sollte eine Konfirmationsdiagnostik (s. unten) erfolgen.
5. Welche Faktoren haben Einfluss auf die Ergebnisse des Screenings?	<u>Labor Hannover:</u> - Gestationsalter (siehe Punkt 4) - AS-Infusion (siehe Punkt 4) - Bluttropfenqualität (siehe Punkt 4) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Keine bekannt. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei Frühgeborenen wurde für den kombinierten Screening-Algorithmus zur Erfassung aller hier diskutierten Zielkrankheiten (2nd-tier-Analysen mit Bestimmung von MMA/MCA/3-OH-PA sowie Hcy) eine leichte Häufung falsch-positiver Befunde berichtet (Gramer et al. 2020). Da bei milden Auffälligkeiten aber zunächst eine Kontrolle im Trockenblut ausreichend ist, die bei Frühgeborenen aufgrund verschiedener Störfaktoren ohnehin häufiger erforderlich ist, entsteht keine relevante Zusatzbelastung für diese Gruppe von Neugeborenen. Erhöhungen von Methylmalonsäure im Neugeborenen-Screening können auch durch einen neonatalen Vitamin B₁₂-Mangel bedingt sein. Weitere Details hierzu s. separate Stellungnahme.
Abklärungsdiagnostik	
6. Wer soll im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die weitere Diagnostik vornehmen?	<u>Labor Hannover:</u> - spezialisiertes Stoffwechselzentrum <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Alle Neugeborenen müssen zeitnah in einem Stoffwechselzentrum einer Universitäts-Kinderklinik stationär aufgenommen werden. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei milden Auffälligkeiten in der ersten Screeningprobe kann zunächst eine zeitnahe Kontrolluntersuchung in einer weiteren Trockenblutprobe erfolgen, die die erneute Bestimmung von MMA/MCA umfasst. Diese Trockenblutprobe kann durch den / die heimatnahe Kinderärzt:in eingesandt werden. Die Konfirmationsdiagnostik (s. unten) bei erneuter Auffälligkeit in der 2. Karte oder bereits initial deutlicher Auffälligkeit sollte in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum erfolgen. Bei hochgradigem Verdacht auf eine Methylmalonazidurie erfolgt dies

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	in Form einer umgehenden stationären Aufnahme im nächstgelegenen Stoffwechselzentrum.
7. Welche Abklärungsdiagnostik sollte zur Anwendung kommen?	<u>Labor Hannover:</u> - organ. Säuren (Urin); Methylmalonsäure, Propionsäure, 2-Methylcitrat (Plasma) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Bestimmung von Ammoniak, Lactat, Blutgasen, Acylcarnitine (und Aminosäuren) im Plasma, organische Säuren im Urin. Ergänzend Molekulargenetik. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bestimmung von Ammoniak, Laktat, Blutgasen, Acylcarnitinen im Trockenblut, Aminosäuren + Homocystein im Plasma, organische Säuren im Urin (ggf. Quantifizierung von Methylmalonsäure im Urin und Plasma mit stabiler Isotopenverdünnung), Vitamin B₁₂, Folsäure. In Abhängigkeit von den erhobenen Befunden ergänzend Molekulargenetik
8. In welchem Zeitraum soll die Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden?	<u>Labor Hannover:</u> - frühzeitig in einem Stoffwechselzentrum oder einer pädiatrischen (Intensiv)Abteilung <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Im Rahmen der stationären Aufnahme. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bei hochauffälligen Befunden umgehende stationäre Aufnahme im nächstgelegenen Stoffwechselzentrum, bei milderer Auffälligkeiten und gutem Allgemeinbefinden kurzfristige ambulante Vorstellung, z.B. am nächsten Werktag.
Erforderliche Therapie	
9. Welche therapeutischen Maßnahmen stehen für die Behandlung der Zielerkrankung derzeit zur Verfügung?	<u>Labor Hannover:</u> - AS-arme Diät; Carnitin-Substitution <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u>

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Anabolisierung mittels intravenöser Glucoseinfusion, Proteinrestriktion, Carnitin-Supplementierung. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Für die isolierten Methylmalonazidurien liegt eine internationale Leitlinie (inzwischen in 1. Revision) zur Diagnostik und Therapie vor (Baumgartner et al. 2014 und Forny et al. 2021). Die Standardtherapie der Methylmalonazidurie besteht aus einer speziellen Diät und Pharmakotherapie mit L-Carnitin. Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für metabolische Entgleisungen (z.B. bei Infekten, Operationen) gelten. Die Supplementation mit Hydroxycobalamin hat für responsive Patienten eine besondere Bedeutung und sollte nach einem standardisierten Protokoll überprüft werden (Baumgartner et al. 2014). Als weiterer Therapieansatz steht eine Lebertransplantation bzw. die kombinierte Leber-Nieren-Transplantation zur Verfügung (Chakrapani et al. 2023, Yap et al. 2020; Dello Strogolo et al. 2022; Martinelli et al. 2023, Molema et al. 2021; Sen et al. 2022). Es konnte gezeigt werden, dass eine Transplantation eine positive Auswirkung auf das neurologische Outcome bei Methylmalonazidurie hat (Martinelli et al. 2023). Eine frühzeitige Transplantation wird zunehmend nicht nur für Patienten mit instabiler Stoffwechselsituation oder bei beginnenden Langzeitkomplikationen in Erwägung gezogen, sondern auch als präemptive Maßnahme für frühdiagnostizierte Patienten (Molema et al. 2021, Chakrapani A et al. 2023, Martinelli et al. 2023). Bislang nur in Studien verfügbar sind Ansätze zu einer mRNA-Therapie (ClinicalTrials.gov ID

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	NCT04899310 NCT05295433) und einer Genersatztherapie (ClinicalTrials.gov ID NCT04581785).
10. Inwieweit beeinflusst die Therapie das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Vermeidung einer schweren, lebensbedrohlichen metabolischen Dekompensation (inkl. Dialyse). <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Ein NGS auf isolierte Methylmalonazidämien ermöglicht eine Identifizierung der Kinder bereits asymptomatisch oder früh symptomatisch – auch bei early onset-Verlaufsformen. So können betroffene Kinder früh einer spezifischen metabolischen Therapie und der regelmäßigen interdisziplinären Betreuung in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum zugeführt werden, insbesondere sollen schwerwiegende Komplikationen der ersten Entgleisung verhindert werden (Heringer et al. 2016; Haijes et al. 2020, Dionisi-Vici et al. 2006). Zudem kommt es ohne ein Neugeborenencreening bei symptomatischen Kindern in der ersten neonatalen Entgleisung immer wieder zu später Diagnose z.B. aufgrund der Fehldiagnose einer Neugeboreneninfektion in der erstbehandelnden Einrichtung. Allerdings kann bei schweren Formen der Methylmalonazidurie (mut⁰) trotz Früherkennung im Neugeborenencreening ein symptomatischer Krankheitsverlauf mit verschiedenen Langzeitkomplikationen in der Regel nicht verhindert werden (Reischl-Hajiabadi et al. 2024). Ein deutlicher Vorteil einer frühen Therapie besteht insbesondere für Kinder mit attenuierten und damit häufig Vitamin-responsiven Krankheitsformen, die ebenfalls über den vorgeschlagenen Screeningalgorithmus detektiert werden können (Schnabel et al. 2023, Reischl-Hajiabadi et al. 2024).

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Zusätzlich bleibt Familien früh diagnostizierter Kinder die Belastung einer langen diagnostischen Odyssee erspart.
11. Inwieweit ist der Zeitpunkt der Therapieeinleitung entscheidend für das Outcome?	<u>Labor Hannover:</u> klinische Fragestellung, vom Screening-Labor nicht beantwortbar <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Günstig bzgl. der postnatalen Mortalität. Kaum Einfluss auf Langzeit-Outcome. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Siehe Frage 10. Die Therapie sollte frühestmöglich begonnen werden.
Sonstige Erkenntnisse	
12. Wie schätzen Sie ein mögliches Schadenspotenzial eines Screenings auf die Zielerkrankung ein (z. B. Verunsicherung der Eltern für den Zeitraum der Befunderhebung)?	<u>Labor Hannover:</u> - Die Methylmalonacidurie ist mit 2nd tier Diagnostik zuverlässig festzustellen, daher ist das Schadenspotenzial bzgl. des Wartens auf einen Kontrollbefund gering <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Im Vergleich zu anderen Zielerkrankungen nicht erhöht. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die Belastung der Eltern und Kinder durch den Verdachtsbefund unterscheidet sich nicht von der bei den aktuellen metabolischen Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings. Die Konfirmationsdiagnostik erfolgt in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum, so dass eine fachkompetente Kommunikation mit den Familien auch vor Abschluss der Konfirmationsdiagnostik sichergestellt ist.
13. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Neugeborenen-Screenings auf die Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening?	<u>Labor Hannover:</u> - ca. 6 Monate <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Da möglicherweise ein hoch sensitives Tandem-MS-Gerät angeschafft werden muss und aufgrund

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	der Etablierung einer neuen Methode erscheint ein zeitlicher Vorlauf von 1 Jahr sinnvoll. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Unter Berücksichtigung der aktuell bereits anstehenden Änderungen der Kinder-Richtlinie (u.a. 2nd-Tier-Strategie für AGS-Screening, neues Mitteilungskonzept) scheint ein Vorlauf von 12 Monaten für die Labore, die noch kein Pilotprojekt für die hier zur Diskussion stehenden Zielkrankheiten durchführen, angemessen. Labore, die bereits ein Pilotprojekt etabliert hatten, könnten innerhalb dieser Übergangsfrist bereits früher mit einer Überführung in das Regelscreening beginnen.
14. Bestehen Bedenken bei einer möglichen Aufnahme in das erweiterte Neugeborenen-Screening hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut bzw. Stanzlingen? Sind in diesem Zusammenhang Limitationen bei den einzelnen Laborverfahren bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - lediglich 1 x 3,2 mm Stanzling, somit keine Bedenken, Nachforderung aufgrund mangelnden Materials eher Rarität, Parameter meist eindeutig einer Methylmalonacidurie zuzuweisen <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Im Rahmen unserer Evaluationsstudie über 10 Jahre spielte die Menge des aufgetropften Blutes im Vergleich zu anderen Screening-Erkrankungen keine Rolle. Siehe: Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples Esther M. Maier et al. J Inherit Metab Dis. 2023 Nov;46(6):1043-1062. doi: 10.1002/jimd.12671. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37603033 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Nein, keine Bedenken hinsichtlich der verfügbaren Menge Trockenblut. Das Screening auf die durch Second-tier- Strategien (Hcy / MMA / MCA / 3-OH-PA) erfassbaren Zielkrankheiten kann aus der für das derzeitige Regelscreening verwendeten Screeningprobe durchgeführt werden. Sofern die Karten vorschriftsgemäß mit Blut betropft sind (mind. 4 gut ausgetropfte Kreise), ist die Probenmenge ausreichend. Im Screening-Pilotprojekt in Heidelberg musste nur in sehr seltenen Fällen eine weitere

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Probe wegen ungenügender Probenmenge angefordert werden.
15. Welche Unterschiede und Limitationen sind bei den einzelnen Laborverfahren zu beachten?	<u>Labor Hannover:</u> - Bluttropfenqualität, Beschaffenheit der Anlagen, Expertise des Personals <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Für die Durchführung der 2nd-tier-Teste ist der Einsatz eines hoch sensitiven Tandem-MS-Gerätes erforderlich. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Die erforderlichen First-tier-Parameter (s. oben) werden bereits jetzt im Rahmen der Tandem-Massenspektrometrie (MS) erhoben, aber nicht für das derzeitige Regelscreening verwendet. Hier ist also kein zusätzliches Laborverfahren erforderlich, sondern die Etablierung / Programmierung der entsprechenden Algorithmen zur Veranlassung der Second-tier-Untersuchungen (Hcy, MMA, MCA, 3-OH-PA). Aufgrund der physikochemischen Eigenschaften der Biomarker, die mit den 2nd-Tier-Methoden bestimmt werden sollen, ist für diese LC-MS/MS-Analysen ein ausreichend sensitives System notwendig, in der Regel deutlich sensibler als die Systeme, die für das Primärscreening mittels Tandem-MS genutzt werden. Vorteile: (1) Analysen für den Vitamin-B12-Mangel, die Remethylierungsstörungen, die Methylmalonazidurien und die Propionazidämie können auf einer solchen MS/MS-Plattform parallel durchgeführt werden. (2) Auch für die Messungen der 2nd-Tier-Analytik für das adrenogenitale Syndrom (vgl. Beschluss des G-BA Prüfung der Kinder-Richtlinie aufgrund aktualisierter Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Absatz 2 Nummer 6 Genodiagnostikgesetz vom 21.03.24) ist ein solches System geeignet.

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

16. Sind Ihnen externe Qualitätssicherungsmaßnahmen von zertifizierten Laboren bspw. im Rahmen von Ringversuchungen bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Ringversuche (ERNDIM) - Interlaborvergleich über Labor Becker (München) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> Bzgl. der quantitativen Analyse von Propionylcarnitin mittels Tandem-MS werden regelmäßig Ringversuche durchgeführt. Proficiency Testing, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) https://nbs.dynamics365portals.us/ Die quantitativen Messungen mittels 2nd-tier von Methylmalonsäure, Methylcitrat und 3-Hydroxy-Propionsäure unterliegen keinen externen Qualitätssicherungsmaßnahmen. <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Bezüglich der First-tier Parameter aus der Tandem-MS werden bereits jetzt regelmäßig Ringversuche durchgeführt (Proficiency Testing, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) https://nbs.dynamics365portals.us/). Es ist ein Ringversuch des CDC Atlanta vorhanden für Hcy, MMA, MCA im Trockenblut (vgl. https://www.cdc.gov/newborn-screening/php/faqs/index.html). Zusätzlich wäre ein Laboraustausch von Proben zwischen Screeninglaboren zur externen Qualitätssicherung möglich.
17. Sind Ihnen Pilotprojekte zu einem Screening auf Methylmalonazidurie bekannt?	<u>Labor Hannover:</u> - Heidelberger Studie "Newborn Screening 2020" (u.a.: Gramer et al.; 2018; World J Pediatr) <u>Labor Becker MVZ GbR, München:</u> New target diseases in newborn screening Recommendations derived from a pilot study W. Röschinger et al. Monatsschr Kinderheilkd 163, 142–149 (2015). https://doi.org/10.1007/s00112-014-3297-0 Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

	Esther M. Maier et al. J Inherit Metab Dis. 2023 Nov;46(6):1043-1062. doi: 10.1002/jimd.12671. Epub 2023 Sep 12. PMID: 37603033 <u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> An den Screeningzentren Hannover, München und Heidelberg laufen NGS-Pilotprojekte unter Anwendung von Second-tier-Strategien, die auch das Screening auf Methylmalonazidurien umfassen. Zudem existiert in Heidelberg eine Langzeit-Beobachtungsstudie für im NGS identifizierte Stoffwechselerkrankungen, die auch die Methylmalonazidurien einschließt. Aus dieser Studie sind bereits Publikationen zum Outcome der im NGS identifizierten Kinder mit Methylmalonazidurien hervorgegangen (Schnabel et al. 2023, Reischl-Hajiabadi et al. 2024).												
<u>Anmerkung Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u>	Der Algorithmus für das NGS auf isolierte Methylmalonazidämien identifiziert aufgrund der gleichen Biomarker (C3 als 1st Tier mit Homocystein und Methylmalonsäure als 2nd Tier) auch Kinder mit Methylmalonazidämien, Vitamin B12-Mangel und kombinierten Remethylierungstörungen (Cobalamin cblC-, cblD-, cblF-, cblJ-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt). Ein Screening ist daher stets nur in Form eines gemeinsamen NGS Algorithmus (s. Gramer et al 2017, Gramer et al 2020) für Vitamin B12-Mangel, Propionazidämie, Methylmalonazidurien und Homocystinurien sinnvoll.												
<u>Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:</u> Abkürzungsverzeichnis <table> <tr> <td>3-OH-PA</td><td>3-Hydroxypropionsäure</td></tr> <tr> <td>C0</td><td>Freies Carnitin</td></tr> <tr> <td>C2</td><td>Acetylcarnitin</td></tr> <tr> <td>C3</td><td>Propionylcarnitin</td></tr> <tr> <td>Cbl</td><td>Cobalamin</td></tr> <tr> <td>CBS</td><td>Cystathionin-β-Synthase</td></tr> </table>		3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure	C0	Freies Carnitin	C2	Acetylcarnitin	C3	Propionylcarnitin	Cbl	Cobalamin	CBS	Cystathionin-β-Synthase
3-OH-PA	3-Hydroxypropionsäure												
C0	Freies Carnitin												
C2	Acetylcarnitin												
C3	Propionylcarnitin												
Cbl	Cobalamin												
CBS	Cystathionin-β-Synthase												

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
E-IMD	The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases
Hcy	Homocystein / Homocystinurie
IBEM-IS	The Inborn Errors of Metabolism Information System
i.m.	intramuskulär
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
MCA	Methylzitat / Methylzitronensäure
MCM	Methylmalonyl-CoA Mutase
MMA	Methylmalonsäure
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
NB	Normbereich
NGS	Neugeborenenenscreening
PA	Propionsäure
PCC	Propionyl-CoA-Carboxylase

Literaturliste Frau Univ.-Prof. Dr. Gramer:

Zielkrankheit Methylmalonazidurie

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Baumgartner MR; Hörster F; Dionisi-Vici C; Haliloglu G; Karall D; Chapman KA; Huemer M; Hochuli M; Assoun M; Ballhausen D; Burlina A; Fowler B; Grünert SC; Grünewald S; Honzik T; Merinero B; Pérez-Cerdá C; Scholl-Bürgi S; Skovby F; Wijburg F; MacDonald A; Martinelli D; Sass JO; Valayannopoulos V; Chakrapani A
	TI:	Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia
	SO:	Orphanet J Rare Dis / 2/9 (130) / 2014
2	AU:	Chakrapani A, Stojanovic J, Vara R, De Nictolis F, Spada M, Dionisi-Vici C
	TI:	Safety, efficacy, and timing of transplantation(s) in propionic and methylmalonic aciduria
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/(466-481) / 2023
3	AU:	Dionisi-Vici C; Deodato F; Röschinger W; Rhead W; Wilcken B
	TI:	'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry
	SO:	J Inherit Metab Dis / 29/2-3 (383-9) / 2006
4	AU:	Forny P; Hörster F; Ballhausen D; Chakrapani A; Chapman KA; Dionisi-Vici C; Dixon M; Grünert SC; Grunewald S; Haliloglu G; Hochuli M; Honzik T; Karall D; Martinelli D; Molema F; Sass JO; Scholl-Bürgi S; Tal G; Williams M; Huemer M; Baumgartner MR
	TI:	Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (566-592) / 2021
5	AU:	Gramer G; Abdoh G; Ben-Omran T; Shahbeck N; Ali R; Mahmoud L; Fang-Hoffmann J; Hoffmann GF; Al Rifai H; Okun JG
	TI:	Newborn screening for remethylation disorders and vitamin B12 deficiency-evaluation of new strategies in cohorts from Qatar and Germany
	SO:	World journal of pediatrics / 13/2 (136-143) / 2017
6	AU:	Gramer G; Fang-Hoffmann J; Feyh P; Klinke G; Monostori P; Mütze U; Posset R; Weiss KH; Hoffmann GF; Okun JG
	TI:	Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications
	SO:	J Pediatr / 216 (165-172.e164) / 2020
7	AU:	Haijes HA; Molema F; Langeveld M; Janssen MC; Bosch AM; van Spronsen F; Mulder MF; Verhoeven-Duif NM; Jans JJM; van der Ploeg AT; Wagenmakers MA; Rubio-Gozalbo ME; Brouwers MCGJ; de Vries MC; Langendonk JG; Williams M; van Hasselt PM
	TI:	Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: what to aim, expect, and evaluate from newborn screening?
	SO:	Inherit Metab Dis / 43/3 (424-437) / 2020
8	AU:	Heringer J; Valayannopoulos V; Lund AM; Wijburg FA; Freisinger P; Barić I; Baumgartner MR; Burgard P; Burlina AB; Chapman KA; I Saladelafont EC; Karall D; Mühlhausen C; Riches V; Schiff M; Sykut-Cegielska J; Walter JH; Zeman J; Chabrol B; Kölker S
	TI:	Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / 39/3 (341-353) / 2016
9	AU:	Hörster F; Baumgartner MR; Viardot C; Suormala T; Burgard P; Fowler B; Hoffmann GF; Garbade SF; Kölker S; Baumgartner ER
	TI:	Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB)
	SO:	Pediatr Res / 62/2 (225-30) / 2007
10	AU:	Hörster F; Tuncel AT; Gleich F; Plessl T; Froese SD; Garbade SF; Kölker S; Baumgartner MR; Additional Contributors from E-IMD
	TI:	Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cblA and mut
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/1 (193-214) / 2021

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
11	AU:	Hörster F; Garbade SF; Zwickler T; Aydin HI; Bodamer OA; Burlina AB; Das AM; De Klerk JBC; Dionisi-Vici C; Geb S; Gökçay G; Guffon N; Maier EM; Morava E; Walter JH; Schwahn B; Wijburg FA; Lindner M; Grünewald S; Baumgartner MR; Kölker S
	TI:	Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters
	SO:	Inherit Metab Dis / 32/5 (630) / 2009
12	AU:	Kölker S; Garcia-Cazorla A; Valayannopoulos V; Lund AM; Burlina AB; Sykut-Cegielska J; Wijburg FA; Teles EL; Zeman J; Dionisi-Vici C; Barić I; Karall D; Augoustides-Savvopoulou P; Akglaede L; Arnoux JB; Avram P; Baumgartner MR; Blasco-Alonso J; Chabrol B; Chakrapani A; Chapman K; I Saladelafont EC; Couce ML; de Meirleir L; Dobbelaere D; Dvorakova V; Furlan F; Gleich F; Gradowska W; Grünewald S; Jalan A; Häberle J; Haege G; Lachmann R; Laemmle A; Langereis E; de Lonlay P; Martinelli D; Matsumoto S; Mühlhausen C; de Baulny HO; Ortez C; Peña-Quintana L; Ramadza DP; Rodrigues E; Scholl-Bürgi S; Sokal E; Staufner C; Summar ML; Thompson N; Vara R; Pinera IV; Walter JH; Williams M; Burgard P
	TI:	The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation
	SO:	J Inherit Metab Dis / 38/6 (1041-57) / 2015
13	AU:	Maier EM, Mütze U, Janzen N, Steuerwald U, Nennstiel U, Odenwald B, Schuhmann E, Lotz-Havla AS, Weiss KJ, Hammersen J, Weigel C, Thimm E, Grünert SC, Hennermann JB, Freisinger P, Krämer J, Das AM, Illsinger S, Gramer G, Fang-Hoffmann J, Garbade SF, Okun JG, Hoffmann GF, Kölker S, Röschinger W
	TI:	Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/6 (1043-1062) / 2023
14	AU:	Martinelli D, Catesini G, Greco B, Guarnera A, Parrillo C, Maines E, Longo D, Napolitano A, De Nictolis F, Cairoli S, Liccario D, Caviglia S, Sidorina A, Olivieri G, Siri B, Bianchi R, Spagnoletti G, Dello Strologo L, Spada M, Dionisi-Vici C
	TI:	Neurologic outcome following liver transplantation for methylmalonic aciduria
	SO:	J Inherit Metab Dis / 46/3 (450-465) / 2023
15	AU:	Martín-Rivada Á; Cambra Conejero A; Martín-Hernández E; Moráis López A; Bélanger-Quintana A; Cañedo Villarroya E; Quijada-Fraile P; Bellusci M; Chumillas Calzada S; Bergua Martínez A; Stanescu S; Martínez-Pardo Casanova M; Ruiz-Sala P; Ugarte M; Pérez González B; Pedrón-Giner C
	TI:	Newborn screening for propionic, methylmalonic acidemia and vitamin B12 deficiency. Analysis of 588,793 newborns
	SO:	J Pediatr Endocrinol Metab / 35/10 (1223-1231) / 2022
16	AU:	Molema F, Martinelli D, Hörster F, Kölker S, Tangeraas T, de Koning B, Dionisi-Vici C, Williams M; additional individual contributors of MetabERN.

Antworten



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data.
	SO:	J Inherit Metab Dis / 44/3 (593-605) / 2021
17	AU:	Reischl-Hajabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, Posset R, Lommer-Steinhoff S, Grünert SC, Thimm E, Freisinger P, Hennermann JB, Krämer J, Gramer G, Lenz D, Christ S, Hörster F, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S, Mütze U
	TI:	Outcomes after newborn screening for propionic and methylmalonic acidemia and homocystinurias
	SO:	J Inherit Metab Dis / doi: 10.1002/jimd.12731. Epub ahead of print. PMID: 38563533 / 2024
18	AU:	Schnabel E, Kölker S, Gleich F, Feyh P, Hörster F, Haas D, Fang-Hoffmann J, Morath M, Gramer G, Röschinger W, Garbade SF, Hoffmann GF, Okun JG, Mütze U.
	TI:	Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria.
	SO:	Nutrients / 15/15 (3355) / 2023
19	AU:	Dello Strologo L; Spada M; Vici CD; Atti MCD; Rheault M; Bjerre AK; Boyer O; Calvo PL; D'Antiga L; Harshman LA; Hörster F; Kölker S; Jahnukainen T; Knops N; Krug P; Krupka K; Lee A; Levtchenko E; Marks SD; Stojanovic J; Martelli L; Mazariegos G; Montini G; Shenoy M; Sidhu S; Spada M; Tangeras T; Testa S; Vijay S; Wac K; Wennberg L; Concepcion W; Garbade SF, Tönshoff B
	TI:	Renal outcome and plasma methylmalonic acid levels after isolated or combined liver or kidney transplantation in patients with methylmalonic acidemia: A multicenter analysis
	SO:	Mol Genet Metab / 137/3 (265-272) / 2022
20	AU:	Sen K; Burrage LC; Chapman KA; Ginevic I; Mazariegos GV; Graham BH; ACMG Therapeutics Committee
	TI:	Solid organ transplantation in methylmalonic acidemia and propionic acidemia: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)
	SO:	Genet Med / 15:100337 / 2022
21	AU:	Weiss KJ; Röschinger W; Blessing H; Lotz-Havla AS; Schiergens KA; Maier EM
	TI:	Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million Dried Blood Spots
	SO:	Ann Nutr Metab / 76/4 (268-276) / 2020

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenscreening e.V.



Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für das Neugeborenenscreening (DGNS) zur Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenenscreening (ENS)

Vorherige Stellungnahme(n) und Bewertung(en):

Die DGNS hatte bereits in 2023 im Rahmen der Verfahren zu den IQWiG-Bewertungen zu diesen potentiellen Zielerkrankungen Stellung genommen. Daher wurde darauf verzichtet zu den dort genannten Punkten (eine Vielzahl der damals gestellten Fragen weisen hohe Übereinstimmung mit den jetzigen auf) erneut Stellung zu nehmen und wir bitten hier auf unsere damaligen Äußerungen zurückzugreifen.

Zusammenfassende Bewertung und neue Aspekte:

1. Diagnostik

Die in diesem Stellungnahmeverfahren behandelten Zielerkrankungen sind aus Sicht der Screeninglabore diagnostisch nicht sauber zu trennen, da es hierfür einen gemeinsamen Leitmetaboliten (C3) gibt. Auch wenn durch die, bei einer Aufnahme in das ENS sicher unbedingt notwendigen, 2nd-Tier-Untersuchungen eine Differenzierung möglich ist, macht der gemeinsame Leitmetabolit es dennoch unmöglich hier einzelne Erkrankungen aus der Diagnostik „auszublenden“ weil zumindest ein Teil der jeweiligen Betroffenen aller hier diskutierten Erkrankungen in diesem Erstscreening auffällig wird.

Um für die angefragten Erkrankungen zu einer sauberen Diagnostik, einer möglichst niedrigen Recallrate und letztlich zu einer zielgerichteten Therapie zu kommen, müssen die beschriebenen 2nd-Tier-Verfahren (Bestimmung von Methylmalonsäure, Methylcitrat und Homocystein per LC/MS) verpflichtend in allen Laboren verfügbar sein. Hierbei muss bei der benötigten Hardware (LC/MS-Gerät) auch eine Backup-Ausstattung bei Geräteausfall berücksichtigt werden.

2. Bewertung der Zielerkrankungen für die Eignung der Aufnahme ins ENS

Wie bereits unter „Diagnostik“ beschrieben werden mit der vorgeschlagenen 2nd-Tier-Strategie verschiedene Erkrankungen erfasst und differenziert:

1. Methylmalonazidurie (MMA)	(Inzidenz <1:100.000)
2. Propionazidämie (PA)	(Inzidenz <1:130.000)
3. Homozystinurien	(Inzidenz <1:130.000)
4. Genetische Formen des Vit. B12 Mangel	(Inzidenz <1:200.000)
5. Sekundärer (alimentärer) Vit. B12-Mangel	(Inzidenz 1:5.000)
Gesamtinzidenz über alle Erkrankungen	1:3.300

1.) Methylmalonazidurie und Propionazidämie

Die Gesamtfrage wird dadurch erschwert, dass nicht alle diese Zielerkrankungen im gleichen Masse auf die zur Verfügung stehenden Therapien ansprechen bzw. davon profitieren.

Besonders komplex ist die Frage nach dem Nutzen einer frühen Therapie bei der MMA und PA, weil die besonders schweren (infantilen) Fälle durch eine Erkennung im ENS und Behandlung in ihrem Verlauf nicht verbessert werden, sondern aktuell die Anzahl der Stoffwechselentgleisungen sowie die geistige und statomotorische Entwicklung durch die Einführung eines Neugeborenen Screenings nicht signifikant verbessert werden.

Im Gegensatz zu diesen, besonders schweren Verlaufsformen profitieren die milderen, später manifestierenden Formen von MMA und PA sehr wohl (und zwar gut) von der verfügbaren Therapie - so dass hier selbst innerhalb der Zielerkrankungen keine klare und eindeutige Bewertung möglich ist.

Für die Gesamtbewertung ist dabei auch zu bemerken, dass Betroffenen mit den schweren Formen zwar nicht wesentlich von der Therapie profitieren, durch diese aber auch keinen nachweisbaren Nachteil (Schaden) erleiden.

2.) Homozysteinurie und Formen des Vitamin B12-Mangels

Von Homozystinurie und den genetisch determinierten Formen des Vit. B12-Mangels betroffenen Kinder sind im vorgeschlagenen Screeningalgorithmus erkennbar und profitieren von einer Therapie und damit potentiell auch von einer Aufnahme in das ENS.

Alle diese genetisch determinierten Erkrankungen treten in Deutschland sehr selten auf, betreffen damit jährlich landesweit insgesamt etwa 10 Neugeborene. Desweiteren ist anzumerken, dass die klassische Homozystinurie mit den beiden Primär-Parametern Propionylcarnitin (C3) und Methionin (Met) bei Blutabnahme zwischen 36-72 h nicht vollständig zu erfassen ist (Daten aus dem Modellprojekt erweitertes NGS in Bayern, 1999-2015; Hofmann et al., Screening in Katar J Pediatr. 2010 Mar;156(3):427-32.). Damit liegt für diese Zielerkrankung kein idealer Test zur populationsbezogenen Früherkennung vor, auch hier ist das Screeninkriterium „...ein geeigneter Test (und Teststrategie) zur Früherkennung ist verfügbar...“ nicht vollständig erfüllt. In den publizierten Studien ist durch die hohe falsch-positiven Rate der PPV für die Homocysteinurie mit 0,02 auch für ein effizientes Screening zu niedrig.

In den in Deutschland verfügbaren Pilotstudien ist, mit einer Inzidenz von ca. 1:4.000 Neugeborenen, die weitaus größte Gruppe der Betroffenen, die Kinder mit einem sekundären oder alimentärem Vitamin B12-Mangel.

Da jede schwere Form eines Vitamin-B12-Mangels unabhängig von der Ursache zu schweren und beeinträchtigenden Störung der geistigen und motorischen Entwicklung führen kann, können diese von einer Substitutionstherapie mit Vitamin B12 profitieren. Leider liegen, bei unzureichender Anzahl und Dauer der beschriebenen Nachbeobachtungen nur unzureichende Daten zum Schweregrad des Vitamin B12-Mangels in dieser Patientengruppe vor, da die beschriebene Inzidenz der im Screening diagnostizierten Kinder mit ca. 1:4.000 mehr als 10fach höher ist als die des symptomatischen Vitamin B12-Mangels, der nach dem ESPED Jahresbericht 2022 eine Inzidenz von ca. 1:51.000 aufweist. Diese, sehr hohen Unterschiede in der Inzidenz lässt zwei mögliche Erklärungen zu:

- a) Der klinisch relevante Vitamin-B12-Mangel ist in Deutschland unter-diagnostiziert. 9 von 10 Fällen würden dann nicht innerhalb des ersten Lebensjahres erkannt werden. Dagegen spricht, dass die Inzidenz des symptomatischen Vitamin B12-Mangels auch in den folgenden Lebensjahren nicht steil ansteigt.

- b) Der bisher angewendete Algorithmus entdeckt zu 90% Fälle, die bisher mangels entsprechender Symptomatik nicht als behandlungsbedürftig gelten. Eine Aufnahme in das ENS führt damit möglicherweise zu einer „Überdiagnostizierung“ bisher als nicht relevant betrachteter Vitamin B12-Mangelzustände. Die vorliegenden Studien können diese Frage, wegen unvollständiger Nachbeobachtung in dieser Gruppe, leider nicht beantworten.

Hier stellt sich die dringende Frage, ob die Definition der zu behandelnden Fälle bei den mildereren (sekundären und alimentären) Formen ausreichend klar definiert ist?

Bei einer Aufnahme in das ENS wäre daher dringend zu empfehlen die zur Klärung dieser Frage notwendigen Daten mit zu erheben und auszuwerten.

3. Aufwand auf Seiten der Screeninglabore

Während die First-Tier-Parameter in der aktuellen Routine der Screeninlabore leicht umsetzbar sind, muss berücksichtigt werden, dass der Anteil der erforderlichen 2nd-Tier-Untersuchungen mit ca. 10% höher ist als bei anderen Screeningalgorithmen. Damit würden in einem Labor mit 50.000 Screeningproben pro Jahr täglich ca. 15-25 dieser 2nd-Tier-Untersuchungen anfallen, dieser Aufwand ist nur mit zusätzlichem Personal und zusätzlicher Hardware (LC/MS-Geräte) zu bewerkstelligen.

4. Verfügbare Behandlungs- und Betreuungskapazitäten,

Alle Kinder, die auffällige Ergebnisse in den hier diskutierten Screeningverfahren haben, müssen zur weiteren Abklärung in einer auf pädiatrische Stoffwechselerkrankungen spezialisierten Einrichtung abgeklärt und weiter betreut werden. Durch die hohe Gesamtinzidenz von 1:3.300 Geburten führt das zu einer deutlichen und spürbaren Mehrbelastung dieser pädiatrischen Spezialeinrichtungen, die möglicherweise mit den dort vorhandenen Personalressourcen nicht zu bewältigen ist. Pro Erstvorstellung entsteht alleine ein fachärztlicher Zeitaufwand von 2-3 Std. und zusätzlich 2 Stunden Ernährungsberatung. Der Aufwand bleibt mindestens für das 1. Lebensjahr hoch, so dass ein laufender Bedarf von 6-8 Facharztstunden zuzüglich 3-4 Stunden Ernährungsberatung pro Quartal pro Patient verfügbar sein muss.

In dieser Kalkulation sind, z.B. für Betroffene mit MMA und PA, notwendige stationäre Behandlungskosten nicht enthalten.

Zusammenfassend ist die Fragestellung aus Sicht der DGNS nicht die nach 4 verschiedenen Screening-Zielerkrankungen, sondern vielmehr, ob das erweiterte Neugeborenenenscreening um einen Screeningalgorithmus mit Primärparameter Propionylcarnitin (C3) erweitert werden soll. Eine solche Erweiterung könnte dann nur mit erheblichem Aufwand (oder Regelung durch die Kinder-RL) einzelne Krankheitsentitäten ausblenden oder nicht berücksichtigen. Die im vorgeschlagenen Algorithmus enthaltene 2stufige Lösung mit vier 2nd-Tier-Parametern ist dabei aus Sicht der DGNS unbedingt erforderlich. Zu Bedenken ist hierbei auch, dass dieser Screeningalgorithmus insgesamt nicht hoch-spezifisch ist und durch die hohe Zahl an falsch-positiven Ergebnissen je nach Zielerkrankung einen PPV zwischen 10 und 55% erreicht.

Durch die Zahl der damit detektierbaren Zielerkrankungen gibt es aus Sicht der DGNS zwei Bereiche, die innerhalb dieser Erweiterung des ENS nicht den Screeningkriterien von Wilson&Jungner entsprechen:

1. Bei den schweren, neonatalen Formen von PA und MMA wird der Verlauf durch das Neugeborenenenscreening nicht signifikant verbessert.
2. Bei den sekundären und alimentären Formen des Vitamin-B12-Mangels besteht aktuell keine

„...agreed policy on whom to treat as patients..“.

Im Falle einer Aufnahme in das ENS sollten daher Nutzen und Schaden im Rahmen einer „anlassbezogenen Evaluation“ an Hand von Nachbeobachtungsdaten im Alter von 6 und 12 Monaten nachverfolgt und ggf. auch nachgesteuert werden.

3. Das Screening auf Homocysteinurie ist besonders unspezifisch (PPV 2%)

Die Herausforderung für den G-BA ist hier, eine Entscheidung aus der hier unvermeidbaren Mischung aus „*good and bad*“ zu treffen.

Dr. med. O. Blankenstein

15.06.2024



Wortprotokoll

einer Sachverständigenanhörung zum Beratungsverfahren gemäß § 26 i. V. m. § 135 Abs. 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12- Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen- Screening

Vom 18. Juni 2024

Vorsitzender:	Herr J.
Beginn:	10:57 Uhr
Ende:	12:32 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening
PD Dr. rer. nat. Ralph Fingerhut (FAMH)

Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselerkrankungen (APS)
Univ.-Prof. Dr. Daniela Karall, IBCLC

Screeninglabor München (beteiligt am Pilotprojekt des Screeninglabors in Heidelberg)
Priv.-Doz. Dr. med. Wulf Röschinger

Screeninglabor Hannover (beteiligt am Pilotprojekt des Screeninglabors in Heidelberg)
Dr. Georgi Manukjan

Screeninglabor Berlin
Dr. med. Oliver Blankenstein

UKE Hamburg, ehemals Screeninglabor Heidelberg (Pilotprojekt Heidelberg)
Univ.-Prof. Dr. med. Gwendolyn Gramer, MBA

Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselerkrankungen (APS), Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP), Uni Klinik Heidelberg
Prof. Dr. med. Thomas Opladen, MHBA

Beginn der Anhörung: 10:57 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Herr J. (Vorsitzender): Okay, vielen Dank. Noch mal ein Hinweis an das Online-Forum: Falls Sie es noch nicht gesehen haben: Die Expertinnen und Experten sind jetzt bei uns im Raum. Herzlich willkommen! Vielen Dank, dass Sie gekommen sind, und vielen Dank an diejenigen, die sich jetzt per Videokonferenz zuschalten. Sie haben uns Ihre schriftlichen Antworten dankenswerterweise geschickt, vielen Dank. Wir haben diese gelesen, auch die von der DGNS die heute eingegangen ist, die haben wir auch gelesen und zur Kenntnis genommen.

Und ich möchte den Hinweis geben, dass die heutige Sitzung, also die heutige Anhörung, protokolliert wird. Es wird ein Wortprotokoll erstellt, das auf unserer Website veröffentlicht wird. Ich hoffe, Sie sind damit einverstanden. Die anderen Experten kommen jetzt in den Online-Chat. – Noch einmal an diejenigen, die es noch nicht gehört haben: Diese Sitzung wird protokolliert und es wird ein Wortprotokoll erstellt und auf unserer Website veröffentlicht.

Dann zum heutigen Ablauf und zum Organisatorischen: Wir werden mit einer kleinen Vorstellungsrunde beginnen, und ich bitte die Sachverständigen, wenn sie sich vorstellen, dass sie uns auch ein bisschen zu ihrem fachlichen Hintergrund erzählen und dass sie auch sagen, wen Sie vertreten, also welches Labor oder welche Fachgesellschaft. Und zum Organisatorischen: Ich bitte vor allem diejenigen, die im Online-Forum sind, wenn Sie sich melden, dass Sie ein X in den Chat schreiben, sodass wir die Reihenfolge sehen und Sie dann aufnehmen. Diejenigen, die hier im Raum sind, können sich auch per Handhebung melden. Vielen Dank!

Und jetzt noch mal zum Ablauf: Wir werden mit der Vorstellungsrunde beginnen, und dann werden wir Ihnen unsere Fragen stellen. Bezüglich der Vorstellungsrunde werden wir mit dem Online-Forum beginnen, und dann sind die hier im Raum Anwesenden an der Reihe. Oder wollen wir es andersrum machen? Erst die im Raum Anwesenden und dann die per Videokonferenz Zugeschalteten? –

Herr Dr. Manukjan (Screeninglabor Hannover): Gern. – Ja, hallo, mein Name ist Georgi Manukjan. Ich bin von Haus aus Biomediziner und leite stellvertretend die Abteilung Routine- und Molekulargenetik im Screeninglabor in Hannover.

Herr Dr. Fingerhut (FAMH): Mein Name ist Ralph Fingerhut. Ich bin von Haus aus Chemiker, bin habilitiert im Fach klinische Biochemie, bin in der Schweiz auch zugelassen im Fach klinische Chemie als klinischer Chemiker FAMH, mache seit 1995 Neugeborenen-Screening und Stoffwechseldiagnostik, war 5 Jahre in Hamburg im UKE, 10 Jahre im Labor damals Becker/Olgemöller, dann 12 Jahre in Zürich im Kinderspital, am Uni-Kinderspital, und seit 3 Jahren bin ich jetzt bei SYNLAB Weiden und mache das Neugeborenen-Screening in der Oberpfalz.

Herr Dr. Röschinger (Screeninglabor München): Guten Tag, mein Name ist Wulf Röschinger. Ich bin aus München, bin Kinderarzt, war in der Haunerschen Kinderklinik in der Stoffwechselabteilung beschäftigt und bin seit 2008 im Labor München, Labor Becker, und leite da die Neugeborenen-Screening-Abteilung.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Guten Morgen, mein Name ist Gwendolyn Gramer. Ich komme vom Universitätsklinikum in Hamburg, habe dort eine Professur für pädiatrische Stoffwechselmedizin, leite die Stoffwechselabteilung, das Neugeborenen-Screening-Labor und das Stoffwechsellabor. Ich bin von der Ausbildung her auch Fachärztin für Kinderheilkunde mit Schwerpunkten in pädiatrischer Stoffwechselmedizin und Neuropädiatrie und einer Zusatzweiterbildung in Labordiagnostik fachgebunden. Ich bin seit 2022 in Hamburg und war davor viele Jahre am Universitätsklinikum in Heidelberg tätig, dort auch im Bereich Stoffwechselmedizin und Neugeborenen-Screening und war da lange Jahre

am dortigen Pilotprojekt im Neugeborenen-Screening beteiligt.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Guten Morgen, Oliver Blankenstein. Ich schließe jetzt damit den Block der Kinderärzte ab nach guter Ordnung der extern Geladenen. Ich bin Kinderarzt mit einem Schwerpunkt auf Kinderendokrinologie, also bekennender Nichtstoffwechselexperte, und leite das Screening-Labor hier in Berlin und leite auch den Bereich Endokrinologie und Stoffwechsel bei Labor Berlin und bin ansonsten in vielerlei Funktionen an der Charité tätig.

Frau Prof. Karall (IBCLC): Ich bin Daniela Karall, ich bin Fachärztin für Kinder- und Jugendheilkunde, Präsidentin der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde und arbeite in Innsbruck.

Herr Prof. Opladen (MHBA): Schönen guten Morgen! Mein Name ist Thomas Opladen, ich bin auch Kinderarzt und Neuropädiater hier an der Kinderklinik in Heidelberg. Ich bin Leiter der dortigen Stoffwechselambulanz. Ich bin hier in Vertretung des Arbeitskreises Neurometabolik, einmal von der Gesellschaft für Neuropädiatrie, deren Vorsitz ich habe, und gleichzeitig bin ich im Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechselerkrankungen, die ich auch hier vertrete.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich hoffe, ich habe niemanden vergessen, sonst melden Sie sich. Wir beginnen jetzt mit den Fragen. Wer möchte mit der ersten Frage beginnen? – Frau U.

Frau U. (GKV-SV): Nachdem wir einen Stoffwechselspezialisten hier haben: Wir haben ja das Problem, dass wir wenige Daten zu diesem Verfahren haben. Und da wäre jetzt meine Frage – und zwar haben wir eigentlich gar keine Daten so richtig, das ist zumindest die Aussage aus den Zielerkrankungen neben Vitamin B12, also zu MMA, PA und zu Homocystein – an Sie, eine Einschätzung, ob Sie davon ausgehen, dass die Kinder, die bei Ihnen vielleicht behandelt werden, von einer Früherkennung profitieren und was der Nutzen wäre.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ich glaube, keine Daten würde ich nicht unterstreichen. Ich gebe Ihnen recht: Die Datenlage ist schwieriger als jetzt vielleicht beim Vitamin-B12-Mangel. Aber das haben wir, glaube ich, auch schriftlich ausgeführt. Es gibt schon gute Daten aus vielen europäischen Registern und Studien, dass es für einige der genetischen Krankheiten gute Evidenz gibt, dass die Früherkennung von klarem Nutzen ist. Und das wäre für mich die klassische Homocystinurie, da ist das gut belegt, dass, wenn Sie das screenen und früh behandeln, die Kinder ein deutlich besseres, zum Teil normales Outcome haben. Also ich glaube, das ist eine Krankheit, die für mich ganz klar ist.

Dasselbe gilt für den MTHFR-Mangel, also eine isolierte Remethylierungsstörung. Und dann gibt es in dieser Gruppe, die unter Homocystinurien fallen, noch die sehr viel selteneren Cobalamin-E- und -G-Defekte, die einfach so selten sind, dass es wenig Daten gibt, für die man aber auch davon ausgehen kann, dass es einen Vorteil gibt, sie früh zu behandeln und früh zu finden gegenüber einer späten Diagnose. Also da, würde ich sagen, ist die Datenlage für mich als Stoffwechselexpertin sehr klar.

Wenn wir zur Gruppe der Methylmalonazidurien und Propionazidämien kommen, stimme ich Ihnen zu: Da ist es etwas schwieriger. Wenn man das als Ganzes betrachtet, ist für mich das Fazit aber trotzdem klar, dass es da einige Formen gibt, nämlich die vitaminresponsiven Methylmalonazidurien. Das heißt, das wären die Erkrankungen, die auf eine Vitamin-B12-Gabe ansprechen, für die es einen klaren Vorteil gibt, wenn man sie früh findet und früh behandelt.

Es gibt dann, wie es vorhin, glaube ich, als wir reinkamen, auch schon angeklungen ist, einige, die sich sehr früh und schwer manifestieren, für welche die Therapiemöglichkeiten noch nicht ideal sind. Das wäre die klassische Null-Methylmalonazidurie und die Propionazidämie. Da ist es aber aus Sicht des Stoffwechselexperten so, dass es für das Kind definitiv kein Nachteil ist, wenn ich es finde. Weil die Situation eben so ist: Das Kind dekompensiert möglicherweise

schon früh, aber in einer externen Klinik, in der diese Diagnose nicht sofort als Erstes auf der Liste der Differenzialdiagnosen steht, sodass das Kind trotzdem noch einen Vorteil haben kann, wenn ich früh weiß, was das Problem ist und es nicht unter einer Fehldiagnose verstirbt, sodass ich in der Gesamtschau sagen würde: Wenn wir den Second-Tier-basierten Algorithmus betrachten – und ich glaube, man muss es als Ganzes betrachten –, dann haben wir hier eine Sammlung von etwa 15 Krankheiten, die man damit identifizieren kann. Viele, die einen klaren Nutzen haben, manche, bei denen es einen gewissen Nutzen gibt, und einige wenige, die sicher keinen Nachteil dadurch haben, dass ich sie früh finde, sodass für mich der Gesamtnutzen dieses Ansatzes eigentlich unstrittig ist.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Möchte jemand etwas ergänzen? – Frau Karall, bitte.

Frau Prof. Karall (IBCLC): Ich möchte nur aus österreichischer Sicht sagen, dass ich das, was Frau Dr. Gramer gesagt hat, nur zu 100 % unterstreichen kann. Wir haben ja in Österreich ein etwas anderes Neugeborenen-Screening-Panel, als es in Deutschland existiert, und haben diese Erkrankungen eigentlich schon seit Längerem mit dabei, eben aus dem Argument, dass es keinem Kind einen Schaden zufügt und dass man etlichen einen Nutzen bringt, wenn man die Diagnose früh findet.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Karall. – Nur noch mal: Wenn Sie sich melden möchten, dann bitte in den Chat schreiben, sodass wir das sehen. Eine Handhebung können wir in dieser WebEx-Software hier nicht immer erkennen.

Frau Prof. Karall (IBCLC): Okay, danke.

Herr J. (Vorsitzender): Bitte schön. – Herr Röschinger.

Herr Dr. Röschinger (Screeninglabor München): Ich möchte nur ganz kurz zu den beiden organischen Azidämien etwas ergänzen, also Propion und Methylmalon. Das sind ja, das wurde auch beschrieben, sehr gefährliche Erkrankungen, wo die Kinder wirklich eine Intoxikation erleiden und in aller Regel schon beatmet werden müssen, einen zentralen Katheter brauchen, dialysepflichtig sind, also richtig lebensbedrohlich, wenn sie überhaupt die erste Krise überleben. Und das wird eben nicht immer, aber eben auch – ist das zu verhindern, wenn man das früh genug weiß. Die sind vielleicht schon entgleist, aber eben noch nicht in einer toxischen Krise, nenne ich das jetzt mal. Also ich habe jetzt kurz den niedrigsten Grad Evidenz, weil das für mich so ein eindrückliches Beispiel war, Einzelfall. Ich war zu Stoffwechselhintergrund, das war 2001, also wo das Screening eben gerade angefangen, und wurde quasi reingeholt, weil ein Kind mit Propionazidämie auf dem Weg zur Intensivstation war. Und hatte mir quasi das alles vorbereitet, an was man jetzt denkt, und das ist halt eine extrem intensive Zeit, und komme auf Station und frage „Wo ist der Patient?“, und da sagt die Schwester „Der sitzt draußen auf dem Schoß der Mutter“. Da dachte ich nur: Wie kann das sein? Das heißt, wir waren so früh, dass wir das Kind wirklich nur mit dem peripheren Tropf und diätetisch – Carnitin gibt man noch – einstellen konnten. Und es ist quasi ohne jede Komplikation, keine Beatmung, kein zentraler Katheter usw., konnten wir das auf die Station bringen. Also diese Krise zu vermeiden ist ein großer Vorteil.

Dann die Irrfahrt-Diagnostik, die du gerade erwähnt hast: Man muss eben auch das Richtige messen, wenn dem Kind schlecht ist. Und wenn man das nicht tut und das Kind ist eben nicht in einer spezialisierten Abteilung, haben wir einen Nachteil. Und das ist eben - -

Vielleicht noch mal dazu: Wir haben ein wirklich supergutes Netz auch hier in der Kombination hier aufgebaut für Spinale Muskelatrophie, für SCID, für Sichelzellkrankheit, wo wirklich die Zentren definiert sind, also perfekt. Stoffwechsel ist es auch so, vielleicht nicht ganz so offiziell jetzt geschrieben. Aber letztendlich alle Kinder, die wir finden, gehen einfach nur in zwei Zentren. Das heißt, die gehen, sobald wir das haben, da gibt es keinen Umweg irgendwohin. Oder das, was vorhin, glaube ich, kam, irgendwas mit einem Kinderarzt. Es gibt keinen Kinderarzt dazwischen. Sondern wir finden das und das Kind geht direkt in das Zentrum. Das geht ja dann auch um Stunden. Und das ist der große Vorteil.

Herr J. (Vorsitzender): Wir haben jetzt einen Hinweis von dem Stenografen bekommen: Wenn Sie sich melden, wenn Sie irgendetwas sagen möchten, dann sagen Sie, wer Sie sind, damit er das weiß, damit er das auch protokolliert. – Vielen Dank, Herr Dr. Röschinger, das war die letzte Wortmeldung, die wir hatten. – Herr Dr. Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Vielleicht noch zur Klärung: Hier wird MMA und PA gesagt, aber dahinter stehen verschiedene Erkrankungen und auch verschiedene genetische Entitäten. Und es ist immer schwierig, diese „Wir schlagen mit einer Fliegenklappe 5 Fliegen tot“ zu haben. Es gibt Formen der MMA und der PA, die eben genannte Nullform, wo wir gute Daten haben, dass der langfristige Verlauf der Kinder durch ein Screening medizinisch nicht verbessert wird. Was unbeeinträchtigt bleibt, ist, dass eine schnellere Diagnosestellung möglich ist, diese Vorteile bleiben ohne Weiteres. Und es gibt eben die vitaminresponsiven Formen, die durchaus profitieren können. Aber da muss man dann eben jetzt auch noch mal – das weiß ich nicht, ich bin Endokrinologe – die Anteile fragen, also sozusagen: Wie viel Prozent der Gesamtbündel MMA oder PA sind diese schweren Formen und welche sind die möglicherweise responsiven?

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Blankenstein. – Gibt es noch eine Wortmeldung? – Frau U..

Frau U. (GKV-SV): Ich habe eine Frage an die Kollegin aus Österreich, denn ich habe hier eine Publikation vom österreichischen Screening. Und da dachte ich mir, weil uns ja auch Daten fehlen, ob Sie vielleicht mehr Daten haben, denn da gibt es eine Ausführung und da steht dann aber, dass in dieser Publikation nicht die Konfirmationsdiagnostik oder diese Abarbeitung komplett dargestellt ist. Und da wäre jetzt meine Frage, ob Sie inzwischen mehr Daten haben, die wir vielleicht nützen könnten? Also gerade zu diesen seltenen Fällen, wo man sagen kann, da kann man was abschätzen, wie der Verlauf durch das Screening ist.

Frau Prof. Karall (IBCLC): Welche Publikation meinen Sie da?

Frau U. (GKV-SV): Ich habe die in *Diagnostics* von 2020 mit Erstautor Rozmarič, oder so. Ich weiß nicht, vielleicht haben Sie auch Daten oder andere Publikationen. Auf jeden Fall steht da drin, dass die Fälle nicht da sind. Und das wäre ja für uns interessant, weil Sie ja, ich sage jetzt mal, einen etwas anderen Screening-Algorithmus haben, aber ja das Screening schon länger machen.

Frau Prof. Dr. Karall (IBCLC): Ja, also es ist. Gerade frisch kommt heraus in dem International Journal of Neonatal Screening eine Arbeit, wo die Kollegen aus dem Westen, aus Bregenz, die Martina Huemer und die Kollegen vom Neugeborenen-Screening, sich konzentriert haben auf diese C3-Recalls, also die Propionyl-CoA-Recalls, und die verglichen haben mit den Kindern in der Schweiz. Und die Schweiz hat ja die Besonderheit, dass sie Kinder nicht screent. Und man hat diese Kinder nach 12 Monaten noch mal nachuntersucht – die, die man im Screening gefunden hat –, um zu schauen, ob das einen Vorteil oder einen Unterschied macht. Also diese Arbeit kann ich Ihnen gern zur Verfügung stellen. Und die andere Arbeit, die Sie da meinen, da ist nicht so speziell auf diese C3-Recalls eingegangen worden.

Frau U. (GKV-SV): Das wäre gut, wenn wir die Arbeit kriegen. Denn wir wollten auch Herrn Fingerhut fragen, ob er noch Kontakte in die Schweiz hat, was die Schweiz macht. Die sind ja auch immer sehr fortschrittlich, was Screening angeht.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Karall. – Herr Fingerhut.

Herr Dr. Fingerhut (FAMH): Also die aktuelle Arbeit, die praktisch das österreichische Screening mit der Schweiz untersucht, ist gerade heute im International Journal of Neonatal Screening veröffentlicht, kann man da auf der Homepage herunterladen. Der Unterschied zur Schweiz ist: In der Schweiz wird das eben nicht gescreent. Allerdings besteht in der Schweiz immer die Möglichkeit – man sagt: den Vorhang zu öffnen. Das heißt, die Daten, die alle erhoben sind, die im Labor verfügbar sind, können im Zweifelsfall von den Pädiatern abgefragt werden. Also so lief das, als ich da 12 Jahre war. Das heißt, in einem Verdachtsfall haben die

bei mir angerufen und haben gesagt, ich soll mal „den Vorhang öffnen“, und ich habe dann nach den entsprechenden Parametern geschaut. Und was man sagen kann – Cobalamin-Stoffwechselstörung –: Die meisten sieht man schon. Klassische Homocystinurien sieht man sicher nicht. Was man sehen kann, sind eigentlich immer nur die B6-non-responsiven. Das sind die, die eben auch ein deutlich hohes Methionin haben, aber oft eben nicht in der 36. bis 72. Lebensstunde.

Ich denke mal, man muss sich vor Augen führen, dass man auch mit dieser Ratio – die haben wir im Modellprojekt Neugeborenen-Screening in Bayern von 1999 bis 2005 auch immer angeschaut und haben keine einzige von den Homocystinurien gefunden, weder mit Methionin noch mit der Kombination. Und die Frühabnahme eben bei denen, die besonders davon profitieren, die B6-responsiven, haben noch normalere Werte, sage ich mal. In der Schweiz dieses – man kann nachschauen, wenn was auffällig ist. Und bei der Homocystinurie, würde ich sagen, kommen wir ohne ein First-Tier-Homocystein-Screening sicher nicht wirklich zum Ziel.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Fingerhut. – Frau S..

Frau Dr. S. (DKG): Ich wollte gerade noch mal auf das Vitamin-B12-Screening eingehen, wir hatten jetzt viel über die anderen Erkrankungen gesprochen. Da würde mich schon noch mal interessieren, wie Sie das einschätzen – die Inzidenz wird sehr unterschiedlich beschrieben, also es gibt verschiedenste Publikationen, auch innerhalb der Screening-Labore sind die sehr unterschiedlich –, wie Sie den Vorwurf der Überdiagnostik einschätzen und wie viel Benefit Sie dann in dem Screening sehen.

Herr J. (Vorsitzender): Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ich würde gern kurz auf zwei Dinge antworten. Das eine ist das, was Herr Fingerhut angesprochen hat, da bin ich anderer Meinung, dass wir die Homocystinurien nicht finden, die B6-responsiven. Ich kann nur das aus dem Heidelberger Pilotprojekt wiedergeben: Es sind zwei Kinder mit Homocystinurie gefunden worden über diese Second-Tier-Strategy. Und es ist auch ein Kind mit vitaminresponsiver Form gefunden worden. Also ich sehe das nicht so negativ. Und wie gesagt, ich glaube, es ist sehr komplex, das Ganze zu verstehen, das ist aber ein Gesamtopf. Und ich würde auch das unterstreichen, was Frau Karall gesagt hat: Insgesamt sehe ich einen deutlichen Benefit gegenüber Kindern, die vielleicht weniger profitieren, denen wir aber nicht schaden.

Und das zweite Thema, mit dem Vitamin-B12-Screening: Damit habe ich mich auch sehr ausführlich beschäftigt. Die unterschiedlichen Häufigkeiten, mit denen man es findet, kann man, glaube ich, gut über unterschiedliche Ansätze der Screening-Strategien erklären. Also wenn ich jetzt nur über Propionyl, Carnitin und MMA gehe, finde ich weniger, als wenn ich einen Ansatz mache, der Homocysteine mitberücksichtigt. Ich kann gut nachvollziehen, dass man diskutiert, wo jetzt die Grenze dessen ist, was wirklich bedrohlich ist und was mildere Auffälligkeiten sind. Ich glaube, wenn Sie jetzt wieder aus der kinderärztlichen Perspektive einmal so eine Familie vor sich sitzen hatten, und die haben wir alle als Pädiater gesehen, bei denen das Kind symptomatisch diagnostiziert wird, die Mutter eine schwere atrophische Gastritis hat und das Kind ist schwerstgeschädigt für sein Leben, dann haben diese Familien einen deutlichen Vorteil, wenn Sie das früh finden und behandeln.

Bei anderen, wo Sie sagen, da habe ich eine mildere Auffälligkeit gefunden, und wenn das Kind jetzt vielleicht gar keine Muttermilch trinkt, sondern Formula, wäre dem nichts passiert, das kann sein. Ich glaube, der Schaden für diese Familien ist aber nicht besonders hoch, weil es nicht sehr invasiv ist, was wir tun. Im Zweifel substituieren wir orales Vitamin B12. Und ich würde den Punkt schon machen, den wir auch schriftlich noch mal niedergelegt haben. Und natürlich fände ich es zusätzlich zu dem Screening außerordentlich sinnvoll, jetzt für diese maternal bedingten B12-Mängel, dass man parallel auch bei den Müttern ansetzt und sich bemüht, zum Beispiel eine Vitamin-B12-Bestimmung in der Schwangerschaft zu

implementieren oder dazu aufzufordern, Vitaminpräparate zu supplementieren mit Folsäure, die oft ja auch Vitamin B12 enthalten. Das eine schließt für mich das andere aber überhaupt nicht aus. Also wenn ich mir jetzt kinderärztlich eine ideale Präventionsstrategie wünschen dürfte, dann würde ich sagen: Lassen Sie uns Second-Tier-basiert screenen auf einen Sammeltopf von Erkrankungen, für die wir einen Zusatznutzen für viele Kinder in Deutschland schaffen werden. Wenn wir zusätzlich es schaffen, dass die Gynäkologen noch mehr in die Prävention aufseiten der Mütter investieren, werden wir sehen, dass, wenn wir screenen, der Anteil der maternal bedingten Vitamin-B12-Mängel runtergeht, und die Kinder mit den genetisch bedingten Erkrankungen profitieren weiterhin.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Gramer. – Herr Opladen.

Herr Prof. Opladen (MHBA): Vielen Dank. Ich möchte das nur noch mal bestätigen bzw. bekräftigen, was Frau Prof. Gramer gerade gesagt hat, das sind ganz wichtige Punkte, wenn man vor allem auch aus kinderneurologischer Sicht schaut. Also die Alternative ist ja immer, dass ein Kind mit einem infantilen Vitamin-B12-Mangel symptomatisch wird und da ist es auch gut belegt, dass die klinischen Symptome sehr variabel sein können. Das heißt also, hier ist durchaus eine Verzögerung bis zur Diagnosestellung zu erwarten bzw. realistisch. Und dann, wenn man das letztendlich nicht behandelt, sind diese Veränderungen – dazu gehören Entwicklungsstörungen, Veränderungen des Gehirns, Atrophie des Gehirns und weitere neurologische Symptome – nicht mehr hundertprozentig reversibel, das muss man sich klarmachen. Das heißt also: Auch wenn man es einfach behandeln könnte, so wie Frau Gramer gesagt hat, ist der Outcome, wenn man es nicht tut, auch aus neurologischer Sicht sehr stark beeinträchtigt.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Fingerhut.

Herr Dr. Fingerhut (FAMH): Was noch gar nicht zur Sprache gekommen ist: Wenn wir über Second-Tier reden und auch die Publikationen anschauen, dann reden wir da über ungefähr 10 % mindestens von Proben, die ins Screening reinkommen, die wir mit einer Second-Tier-Methode untersuchen müssen. Und das lässt sich dann im Screening-Labor nicht mehr einfach hinten dranhängen, sondern da muss jedes Screening-Labor auch entsprechend investieren, weil es nicht mehr im Flow Injection, wie die normale Screening-Methode geht, sondern mit Flüssigchromatografie, also Chromatografie plus Massenspektrometrie. Das muss man sich einfach nur klarmachen, dass da auch dann die Screening-Labore entsprechend investieren müssen und sowohl Zeit, Material, also Geräte, plus Akademiker und MTLAs einstellen müssen, die das Ganze dann auch abarbeiten können.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Fingerhut. – Herr Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Ich glaube, ein Teil der Probleme liegt einfach darin, dass wir einen Primärparameter haben und dahinter ein ganzes Bündel von Erkrankungen steckt und wir einfach nicht erwarten können, dass die Qualität – oder was wir als Experten Ihnen nicht versprechen können: dass die Treffsicherheit, Sensitivität und Spezifität eines solchen Screenings dieselbe ist wie die von anderen Screening-Methoden, wo wir genau eine Erkrankung mit genau dem passenden Parameter treffen. Denn es ist eine Vielzahl von Enzymdefekten dahinter und wir gucken uns eben nicht immer genau den Metaboliten davor oder dahinter an, welcher der sensitivste wäre. Und deswegen muss es klar sein, dass es, wenn wir dieses Paket jetzt diskutieren, immer Vor- und Nachteile geben wird.

In jeder der von Ihnen per Fragebogen befragten Gruppen gibt es Kinder, die profitieren mehr, und es gibt Kinder, die profitieren weniger. Und wir sind hier leider nicht, also ich zumindest, in der Lage, gut zu sagen, wie viele auf welcher Seite sitzen, um da so ein Gewichtsspiel draus zu machen, das muss man klar sagen.

Und es gibt, Herr Fingerhut hat darauf hingewiesen, bei der Homocystinurie durchaus ein Problem: dass das Methionin zwei Stufen weiter hinten liegt. Und in Deutschland wird ein

großer Anteil der Screenings relativ früh abgenommen. Auch wenn in Heidelberg welche gefunden worden sind, können wir nicht ausschließen, dass nicht eine gewisse – oder vielleicht, weiß ich nicht – hohe Anzahl übersehen wird. Es gibt also sozusagen tatsächlich diesen Ansatzpunkt. Auch wenn, glaube ich, mit den vier Second-Tier-Analysten jetzt schon praktisch das optimal getunt ist, gibt es einfach keine 100%-Variante. Und das muss Ihnen hier bewusst sein, dass, egal wie Sie entscheiden, Sie immer auch irgendwas Schlechtes mitentscheiden, denn es gibt einfach keine maßgeschneiderte superfittede Lösung.

Der zweite Punkt, zu den B12-Erkrankungen, ist, glaube ich, so ein bisschen eine Nachverfolgungsproblematik. Es gibt jetzt die Kohorte aus Heidelberg, die ist ziemlich gut untersucht, da wissen wir auch, wie die nachverfolgt sind. Aber es gibt halt keine einzige Studie, die sowas taub und blind versucht hat. Wenn wir es mit den ESPED-Daten vergleichen, Frau Gramer hat das gemacht, ist es so, dass im Prinzip die Zahl derjenigen, die mit Verdacht auf B12-Mangel aus einem Screening herauskommen, etwa neun- bis zehnmal höher ist als die Zahl derjenigen, die Kinderärzte von allein aus klinischen Gründen mit B12-Mangel diagnostizieren würden. Das heißt aber nicht, dass Sie da nicht viele übersehen, also das muss man einfach klar sagen, und dass es sicherlich, wenn man das macht, sinnvoll wäre, da Nachverfolgungsdaten dann auch anlassbezogen zu evaluieren und zu schauen: Nutzt das was und wie viele davon brauchen wirklich die Behandlung? – Und tatsächlich ist es so, dass der Schaden einer oralen Behandlung ja vernachlässigbar ist und deswegen man da überlegen muss, wo man ist, wenn es eine solche denn dann wäre. – Danke.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Blankenstein. – Frau S..

Frau Dr. S. (DKG): Ich wollte noch mal kurz auf das eingehen, was Herr Blankenstein gesagt hatte, weil der Screening-Algorithmus halt so ist, wie er ist, birgt der ja gewisse Probleme. Gibt es da in irgendeiner Weise andere Ansätze bzw. Alternativen? Sind da noch Möglichkeiten, auch mit Cut-offs das Ganze zu verbessern?

Herr J. (Vorsitzender): Bevor wir die Antwort kriegen, können wir jetzt Frau G. aufnehmen und dann Herrn F. und dann gehen wir zu den Antworten. – Bitte.

Frau Prof. G. (KBV): Ich hätte noch mal eine Frage zur Propionazidämie, was die frühe und schwerwiegende Verlaufsform angeht, wo nach Literatur circa die Hälfte schon mindestens symptomatisch ist, bevor das Screening-Ergebnis bekannt wird. Und unter den Prozessbedingungen, die wir hier in Deutschland haben mit Postversand und langen Wegen, würde mich mal interessieren, inwieweit wir jetzt ein Versprechen eingehen mit dieser Screening-Untersuchung, die Kinder so früh zu finden, dass wir lebensrettend eingreifen können und auch so eingreifen können, dass sie eben dann auf dem Schoß sitzen und auf Normalstation entlassen werden. Können wir das, wenn es die Hälfte vielleicht nicht betrifft, weil aufgrund der Prozesse des Screenings die Dinge einfach schon gelaufen sind, wenn das Ergebnis kommt? Das ist natürlich auch etwas, wo man sagen muss, das ist nicht wirklich zufriedenstellend, wenn man bei der Hälfte der Kinder eben mit der Diagnose eigentlich dann doch zu spät kommt, um den Screening-Effekt zu erzielen.

Herr J. (Vorsitzender): Noch mal zu der Frage von Frau S. und dann zu der Frage von Frau G. und dann gehen wir zu Herrn F. und Herrn S.. Wer möchte die Frage von Frau S. beantworten? – Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Also vielleicht zur ersten Frage, zum Screening-Algorithmus: Also ich finde es total lobenswert, dass wir uns so lange jetzt schon so viele Gedanken machen, wie man dieses Screening mit dem Second-Tier ideal machen kann. Ich glaube, man muss es aber mal ins Verhältnis setzen zu dem, was wir schon seit vielen Jahrzehnten tun. Wir haben diesen kombinierten Screening-Algorithmus angeschaut und der hat einen positiv-prädiktiven Wert insgesamt gehabt in der ersten Auswertung in Heidelberg von 0,45 – und wenn man nur die reif geborenen Kinder betrachtet, von 0,55. Und das ist mindestens so gut wie bei den allermeisten Krankheiten, die wir jetzt schon screenen. Also für

MCAD, für PKU, wenn wir uns das AGS-Screening anschauen, ohne ein Second-Tier, sind wir grottenschlecht im Vergleich dazu und haben uns Jahrzehnte keine großen Diskussionen dazu geliefert. Also ich glaube, man sollte das einfach mal im Verhältnis sehen. Ich bin immer sehr dafür, dass man Dinge noch weiter optimiert, aber ich glaube, es ist schon nicht so schlecht, um es mal so zu sehen. Das ist mein Punkt dazu.

Zu der anderen Frage, der Häufigkeit der Kinder, die schon symptomatisch sind: Das ist, glaube ich, auch ganz gut angeguckt worden in der kombinierten Auswertung der Pilotprojekte aus Hannover, München und Heidelberg. Und ich erinnere auch ungefähr die Zahlen, wie Sie sie ansprechen, dass bei den Methylmalonazidurien und Propionazidämien so ungefähr die Hälfte präsymptomatisch gefunden werden und die andere Hälfte nicht. Ich finde das eigentlich aus Stoffwechselexpertensicht erstaunlich gut, ich hatte gedacht, wir sind schlechter. Also das heißt, es ist für mich eigentlich ein positives Ergebnis, dass man doch so viele Kinder präsymptomatisch findet und präsymptomatisch behandeln kann. Bei den anderen bleibe ich dabei: Auch wenn sie symptomatisch sind, sind sie vielleicht noch nicht diagnostiziert. Das heißt, man hat vielleicht noch eine schnellere Verdachtsdiagnose und man schadet ihnen zumindest nicht.

Und ein Punkt, der mir noch wichtig wäre zu diesen Krankheitsbildern, wo wir jetzt sagen, die konservative Therapie, die wir haben, die ist noch nicht ideal: Ja, da gebe ich Ihnen recht, da sind die Langzeitergebnisse noch nicht so, wie wir sie uns bei vielen anderen Krankheiten schon wünschen können und erreichen können. Es ist aber auch vieles in Bewegung. Und wenn man sich einmal anschaut, was es für alternative Therapieansätze gibt bei den Organoazidurien, dann ist ein Ansatzpunkt, der zum Beispiel auch in Italien schon bei den gescreenten Kindern frühzeitiger verfolgt wird, eine Organtransplantation bei den Propionazidämien – also das ist die Kollegengruppe in Rom, die das verfolgt –, wo man, glaube ich, auch diskutieren kann, dass es da schon auch noch bessere Therapieansätze gibt, auch wenn die noch keine Heilung sind.

Und ich glaube, bei vielen anderen Krankheiten hält uns das auch nicht davon ab, sie zu screenen, um jetzt mal ehrlich zu sein. Also wenn ich mir jetzt Krankheiten angucke wie LCHAD-Mangel, da ist MTP-Mangel mit drin, den ich miterfasse. Aus metabolischer Sicht sind da viele Kinder, die neonatal schon schwerkrank sind und die ich heute gar nicht retten kann. Also ich glaube, mit dem Argument müssten wir dann viele unserer anderen Krankheiten hinterfragen, und das will, glaube ich, keiner von uns aus Expertensicht.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Gramer. – Es gibt eine Ergänzung von Herrn Röschinger.

Herr Dr. Röschinger (Screeninglabor München): Guter Punkt. Schwachpunkt im Screening, wirklich der richtige Schwachpunkt, ist die Post. Da wurden dann einfach mal, ohne das zu publizieren oder der Presse mitzuteilen, am Montag keine Briefe mehr ausgetragen, da haben wir ein echtes Problem.

Auf der anderen Seite werben wir immer wieder dafür, dass die Blutabnahme idealerweise mit 36 Stunden sein sollte. 48 ist okay, 72 ist für diese Kindergruppe eben zu spät. Das ist quasi ein anderer wichtiger Aspekt.

Was wir jetzt noch machen, um das noch mal zu beschreiben: Wir checken quasi die Versendezeiten. Auf der Filterkarte haben wir ja die Abnahmezeit in Stunden und Minuten und wir haben die Eingangszeit in Stunden und Minuten, sodass wir quasi alle Labore, die uns schicken, checken und schauen die 10 %, also wir schauen, ob über 4 Tage oder über 5 Tage. Wenn das bei mehr als 10 % der Einsender passiert, nehmen wir Kontakt auf und sagen, dass sie die internen Abläufe noch mal überprüfen sollten, dass es eben nicht beim Pförtner gesammelt wird oder überhaupt gesammelt wird. Also am Tag der Blutabnahme muss es in die Post. Also das ist, glaube ich, ein ganz wichtiger Punkt zu dem.

Vielleicht noch mal zum ersten Punkt ganz kurz, wenn ich sagen darf: Wegen Cut-offs können

wir es besser machen Second-Tier, würde ich sagen: erst mal nicht wirklich, weil wir sehr sensitiv sind, und wir machen, und das ist vielleicht auch ein wichtiger Punkt, Second-Tiers – jetzt muss ich schätzen –, 95 % sind halt unauffällig. Also Propionylcarnitin ist ja der Aufhänger oder mehr, und dann messen wir eben die Metabolite. Das heißt, deswegen sind wir sehr sensitiv, haben das sehr, sehr runtergeschraubt, um eben die auch zu finden. Das ist der erste wichtige Punkt.

Und dann beschreibt es letztendlich, was gerade auch schon erwähnt wurde: der positiv-prädiktive Wert. Wir haben die echten Patienten, wir haben die gesunden und dann haben wir eben diese milden Formen bei jeder Erkrankung, die wir kennen. Also gut, das SMA nicht, also es gibt ein paar Ausnahmen, aber sonst haben wir einfach diesen Übergang. Also diese Trennschärfe ist nie voll erreichbar.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Röschinger. –Herr F..

Herr Dr. F. (KBV): Ich hätte noch eine Rückfrage an Frau Prof. Gramer. Hatte ich Sie recht verstanden, dass Sie eben sagten, ein bisschen her, dass, wenn man den B12-Mangel in seiner Gesamtheit vernünftig screenen will, ein mütterliches Screening im Grunde auf jeden Fall dazugehören würde? Ich weiß, das diskutieren wir hier nicht. Aber man kann natürlich nicht nur die eine Seite der Medaille sehen und deshalb vielleicht die Rückfrage noch mal an Sie.

Zu Herrn Blankenstein: Wir sitzen natürlich hier in einer anderen Position als Sie, wir müssen natürlich im G-BA gucken, was insgesamt vertretbar ist. Also es geht nicht nur allein um den wissenschaftlichen und auch medizinischen möglichen Nutzen, sondern natürlich auch um den Blick auf Ressourcen. Ich rede auch nicht nur von Geld. Ich glaube, einer der Experten hat es eben auch schon angesprochen: dass auch die Labore in die Lage versetzt werden müssen, diese Untersuchung, die dann vielleicht auf sie zukommt, gerade wenn ich jetzt höre, dass man am Cut-off wahrscheinlich zunächst mal auch nicht sehr viel ändern kann – dass sie nicht überflutet werden und auch die Stoffwechselambulanzen an den Universitätskliniken. Das müssen wir auch ein bisschen im Blick haben, das macht es auch für uns ein bisschen schwierig.

Herr J. (Vorsitzender): Herr Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Ich glaube, was man im Sinne des Aufwandes noch berücksichtigen muss – das habe ich vergessen, als es um den B12-Mangel ging –: Wenn wir tatsächlich jetzt noch mal 1: 3.300 Patienten in die Stoffwechselambulanzen schicken müssen, dann ist das durchaus auch noch mal eine ganz schöne Belastung für das System Spezialambulanz/Kinderstoffwechselmedizin. Und davon wird dann wahrscheinlich die Hälfte natürlich nicht so viel brauchen, weil es erst mal wahrscheinlich alimentäre oder mütterliche Faktoren sind. Aber nichtsdestotrotz: Wer schon mal ein Erstgespräch nach Screening hatte, das sind mindestens zweieinhalb Stunden und dann noch mal mindestens drei Stunden Ernährungsberatung, die an jede Familie geht. Und ja, für die Labore wird das ein relativ hoher Aufwand sein, wenn wir etwa, ob es jetzt 8 oder 10 % sind, die Second-Tier-Untersuchung machen müssen. Das muss jeden Tag laufen, auch samstags. Die müssen laufen, wenn die anderen fertig sind, weil die Zeit drängt. Das heißt, es wird möglicherweise, wie es – – Aber es ist alles irgendwie machbar. Aber klar, der Aufwand ist nicht unerheblich. Aber ich würde es auch nicht als undoable bezeichnen. – Danke schön.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann gibt es eine Ergänzung von Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ich versuche jetzt, auf die verschiedenen Fragen zu antworten. Zur ersten Frage mit den Müttern: Also ich glaube, wenn ich mir in einer idealen Welt etwas wünschen dürfte, wie wir jetzt Prävention machen von maternal bedingtem B12-Mangel, dann gehört für mich das unbedingt dazu, was Sie angesprochen haben: dass man eben auch versucht, die Mütter in der Schwangerschaft schon zu finden. Und das ist aber nicht ganz so trivial, wie man es sich vorstellt. Das heißt, wenn ich jetzt einfach frei wünschen dürfte, dann wäre das eine Vitamin-B12-Bestimmung in der Schwangerschaft. Weil aber der Vitamin-

B12-Normbereich kein besonders guter Vorhersageparameter ist, ob da jetzt vielleicht in dem unteren Bereich doch ein schwerer funktioneller Mangel vorliegt, müsste man eigentlich noch Methylmalonsäure und Homocystein bei dieser Mutter bestimmen. Und ich glaube, wenn Sie das einem Gynäkologen vorschlagen, wird der Sie auslachen. Also von daher, glaube ich, müssen wir überlegen, was realistisch ist. Ich glaube, es wäre durchaus realistisch, wenn man sich anschaut, wie viele Blutentnahmen es in der Schwangerschaft gibt, dass man sagt, man macht eine Vitamin-B12-Bestimmung. Zumindest würde ich mir wünschen, wenn man sich die Auswertung der Mütter anschaut, die wir in Heidelberg sehr dezidiert gemacht haben, dass man bei Frauen, die klare Ernährungsprobleme haben – Erbrechen in der Schwangerschaft –, nicht nur nach dem Eisenwert, sondern nach dem B12 guckt. Und das war tatsächlich dort bei keiner einzigen Mutter der Fall. Also ich glaube, es gibt durchaus viel Raum für Verbesserungen aufseiten der gynäkologischen Prävention. Das schließt für mich das andere aber überhaupt nicht aus, sondern so, wie ich es vorhin versucht habe klarzumachen: Ich würde bei den Müttern mir wünschen, das mit anzusetzen. Wenn Sie irgendwelche Möglichkeiten haben, das zu tun, wäre ich begeistert. Auf der anderen Seite bin ich trotzdem stark dafür, dass wir dieses Paket screenen, man kann es nur als Paket screenen. Ich bin sehr davon überzeugt und ich habe viele von diesen symptomatischen Patienten gesehen, wir nützen vielen Kindern, auch mit den alimentär bedingten Formen. Und wenn wir es schaffen, in der Schwangerschaftsvorsorge besser zu werden, wird dieser Anteil einfach kleiner werden, die Ambulanzen werden entlastet. Und die ganzen anderen Kinder, die einen klaren Nutzen haben mit den genetisch bedingten vitamin-responsiven Formen, denen helfen wir.

Und was den Aufwand aufseiten einer Ambulanz betrifft, und da war ich auch lange genug, um das, glaube ich, zu beurteilen, und Oliver Blankenstein und ich haben das mal ausgerechnet: Ich glaube, Vitamin-B12-Patienten für Berlin haben wir zusätzlich gerechnet bei einem Labor, das 50.000 Kinder screent, das wären dann 12 im Jahr. Also das ist ein Kind im Monat, ich glaube, das wird die Ambulanz schon schaffen; und bei den genetisch bedingten seltenen Dingen auch. Also wir haben immer alle viel zu tun, aber ich glaube, wenn man auch da Nutzen und Belastung abwägt, sind die speziellen Ambulanzen gerne bereit, diese Kinder zu sehen, weil über kurz oder lang werden sie sie sowieso sehen, dann kommen sie halt drei Jahre später und haben schon einen schweren Schaden. Also das wäre meine Haltung dazu.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Gramer. – Es gibt noch eine Ergänzung von Herrn Manukjan, und dann nehmen wir weitere Fragen auf.

Herr Dr. Manukjan (Screeninglabor Hannover): Danke. Ich wollte nur zur technischen Machbarkeit kurz etwas ergänzen, damit wir uns hier nicht allzu sehr im luftleeren Raum bewegen. Wir in Hannover screenen seit 2018 auf Studienbasis und inkludieren entsprechend die B12er und PAs und MMAs und haben so round about 0,6 %, die im Second-Tier landen. Also es ist wirklich verschwindend gering. Und wir haben jetzt auch eine relativ große Masse an Trockenblutkarten in diesem Zeitraum gesammelt und können sagen, dass man auch nicht notgedrungener Weise täglich einen Second-Tier laufen lassen muss. Es sind in erster Linie wirklich unspezifische Auffälligkeiten. Von den 0,6 % geben wir knapp 20 %, also insgesamt kumuliert knapp über 0,1 %, als kontrollbedürftige Befunde raus, die dann vermutlich entweder ein Frühchen sind, auch transfundiert etc., also kontrollbedürftige Befunde, die man entsprechend auch nicht als Notfälle behandeln muss.

Bei der PA, MMA hingegen sehen wir das eindeutig. Das sieht man bereits im First-Tier. Das behandeln wir auch entsprechend als Notfall und lassen dann den Second-Tier auch tagesaktuell laufen. Das läuft inzwischen relativ schnell. Auch mit der LC-MS sind wir mit einer knappen Laufzeit von dreieinhalb Minuten pro Fall so aufgestellt, dass wir sagen können: Technisch ist es definitiv machbar. Was die Etablierung der einzelnen Labore angeht, ist es natürlich auch ein gewisser Aufwand, vor allem für die kleineren, die noch nicht die Erfahrungswerte haben bzw. jetzt die Anzahl an Trockenblutkarten, die da reinkommen. Nichtsdestotrotz: Bei uns hat das vier bis sechs Monate gedauert, das aufzubauen, es ist definitiv möglich.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Manukjan. – Jetzt Herr S..

Herr Prof. S. (KBV): Also ich will noch mal an dem Punkt ein bisschen weitermachen. Herr Röschinger, wir haben ja einschlägige Erfahrungen mit dem Adrenogenitalen-Syndrom-Einführungs-Screening damals gehabt, dass wir sehr viele Falsch-Positive gehabt haben, die uns unheimlich Probleme in der Praxis auch gemacht haben, in der Klinik, in der Praxis, überall. Das hat sich ja gebessert, ist aber immer noch nicht so ganz 100 %.

Wenn ich das richtig überblicke, dann wird uns dieses Problem in einer wesentlich größeren Menge hinterher überfluten, und zwar auf allen Ebenen, nicht nur in Laboren, von denen Sie reden, das wird natürlich auch in die Praxis reingetragen. Ich kann nur nicht so richtig abschätzen, wie weit uns das überfluten wird. Denn es hängt natürlich von Ihnen ab, was für Sensitivitäten, Spezifitäten usw. Sie ansetzen, was für Cut-offs Sie ansetzen usw. Und davon hängt natürlich diese Zahl auch ab. Die wird ja sehr stark beeinflusst von dem methodischen Verfahren. Aber wenn man das so liest, was Sie in Ihren Antworten geschrieben haben, dann haben wir ein ganz Vielfaches von dem, was an Krankheiten identifiziert wird, zu erwarten, was als falsch-positiv – zumindest mal vorübergehend – durch die Pipeline läuft. Wie viel schätzen Sie denn, dass das jetzt mal wirklich - - Also Sie können es nicht richtig sagen, ich weiß es, weil es auf die Methoden ankommt. Aber was ist denn da zu erwarten, was an Falsch-positiven rauskommt zum Schluss?

Herr J. (Vorsitzender): Herr Röschinger.

Herr Dr. Röschinger (Screeninglabor München): Also ganz korrekt und richtig ist Second-Tier-Einführung für das AGS, also das Adrenogenitale Syndrom, das ist Anfang 2000 schon klar gewesen, dass wir da ein Problem haben. Die Falsch-positiven waren so hoch, dass der ganze DGNS-Report, der da geschrieben wird, halt immer die Labore es nicht gemacht haben und halt immer oben. Also es wurde ihnen halt nicht befohlen sozusagen, das ist ein Problem. Durch Einführung ist es immens. Also quasi die Falsch-positiven gibt es ja gar nicht mehr. Außerdem gibt es keine Falsch-positiven, weil ich sehe ja alles hier 11-Desoxycortisol. Also ich sehe das Profil, damit ist das quasi extrem gering.

Das Problem aber jetzt für die, die jetzt neu dazukommen, ist: Die Zahl ist nicht groß, die ist gar nicht groß, weil wir die filtern. Das Propionylcarnitin, das hoch ist, das ist unser Anker, der ist richtig hoch. Und deswegen war das ein Grund. Also MMA, PA waren ja am Anfang der Screening-Ära, 99, beide drin. Und aufgrund des Problems des Propionylcarnitins, wegen der Falsch-positiven, weil der metabolische Zufluss – solche Verbindungen gibt es halt viele – wurde das rausgenommen.

Aber jetzt kriegen wir durch das Second-Tier keine Flut, sondern eine Flut wäre, wenn wir aufs Propionylcarnitin reagieren. Aber eine Second-Tier-Messung – man misst ja Methylmalonsäure, Methylcitrat, 3-Hydroxypropionsäure, Homocystein – haben wir quasi die Stellgrößen da. Und das Schöne ist: Also wie beim AGS – also wenn wir einen AGS-Verdacht haben und das Second-Tier ist auffällig, das Hormonprofil, dann haben wir die Diagnose gestellt. Dann muss quasi nur noch die Identität des Kindes überprüft werden, ob das Kind das Kind ist. Aber das Kind hat das halt, das ist fest, die Diagnose.

Und bei dem anderen, wenn wir jetzt Methylmalonsäure – da ist quasi der Punkt, wenn die Methylmalonsäure richtig hoch ist, als Beispiel jetzt – also das Propionylcarnitin, wir müssen eben nicht jeden Tag Second-Tier machen, auch nicht am Wochenende. Sondern wir sehen, das Propionylcarnitin ist ein ganz guter Hinweis, ab wann man sagt: Okay, das ist so hoch, das messen wir heute noch. Sonst misst man es am nächsten Tag oder dreimal die Woche, je nachdem. Aber dann, wenn die Methylmalonsäure dann hoch ist zum Beispiel, messen wir am selben Tag direkt noch Homocystein. Dann wissen wir sofort, ob es B12-abhängig ist. Also ist Entwarnung sozusagen, ist eben nicht die schwere Form der Methylmalonazidurie, sondern B12-abhängig. Von daher können wir es sehr gut steuern. Und die Zahl der Neuen, die kommen auch nicht beim Kinderarzt an, die werden richtig schön sortiert. Also eine richtig

gute Methode.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Also man muss bedenken, diese Erkrankungen sind zum Teil sehr selten und die anderen sind sehr, sehr selten. Das heißt, die Zahl - - Wenn wir von vielen Krankheiten reden, wird die Gesamtzahl – bleibt immer im Rahmen dessen, was im Screening nicht so üblich – 1:3.500, 1:4.000. Und ich glaube, wenn Sie als G-BA etwas regeln wollen und die Zahlen, die irgendwo hinfließen, dann geben Sie bitte den Müttern in der Schwangerschaft B12. Dann wird der größte Anteil derjenigen, der alimentär ist, reduziert. Wir finden die mit den mütterlichen Erkrankungen und den genetischen trotzdem und entlasten die Sprechstunden und was hinten an Aufwand dran ist. Also ich glaube, regelungsmäßig ist das das Schraubchen, an dem man am besten drehen könnte; und ist auch besser, als wenn wir jetzt noch irgendwie hier über Cut-off, oder so, im Mikromol-Bereich diskutieren würden.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Es gibt noch eine Ergänzung von Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Also ich kann mich dem nur anschließen, was zum Aspekt der kinderärztlichen Belastung gesagt wurde. Also ich glaube, die Recall-Rate, die können wir bestätigen, die war in Heidelberg auch 0,1 %, also extrem gering. Und ich freue mich sehr, dass wir jetzt flächendeckend einen AGS-Second-Tier bekommen. Und das ist ja das: Es wird eine enorme Entlastung dieser ganzen Kontrollkarten schaffen, die an allen möglichen Stellen abgenommen wurden. Und wenn Sie das jetzt ins Verhältnis setzen, wenn wir jetzt dieses Second-Tier-basierte Screening machen, dann haben wir einen positiven prädiktiven Wert, der bedeutet, dass ungefähr jedes zweite Kind sich bestätigt. Und das heißt aber auch, die schweren Verdachtsfälle, von denen Wulf Röschinger sprach, die gehen an Ihnen vorbei, die sind direkt im Zentrum. Und es wird vielleicht ein paar mit milden Auffälligkeiten geben, die eine Kontrollkarte brauchen. Das werden aber deutlich weniger sein als die, die Sie bislang für das AGS kontrolliert haben. Also ich glaube, die kinderärztliche Welt wird nicht schlechter werden dadurch.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Mit Blick auf die Zeit möchte ich nur darauf hinweisen, dass wir schon die Hälfte der Zeit aufgebraucht haben. – Frau G., bitte.

Frau Prof. G. (KBV): Also analog zu der Äußerung von Herrn F.: Wir müssen ja den Gesamtprozess im Auge behalten, das ist unsere Aufgabe hier. Wir haben eigentlich nur die Langzeitdaten aus Heidelberg und sonst nichts. Und da wäre jetzt meine Frage: Warum haben wir eigentlich keine Langzeitdaten? Also was ist aus den Patienten geworden, B12-Mangel, aber auch den anderen aus Hannover und München? Denn das wäre total hilfreich, wenn man jetzt diese Datenlage hätte und sagen könnte: Ja, es wird zwar nur die Hälfte der Propionazidämien gefunden durch das Screening, die andere Hälfte ist schon symptomatisch. – Wie ist der Langzeit-Outcome trotz insuffizienter Therapien, die wir haben? Und beim B12-Mangel eben auch, damit wir besser einschätzen können: Was wird denn aus den Kindern, die im Screening entdeckt werden, aber noch komplett asymptomatisch sind? Ist es für die beneficial oder nicht, dass sie im Neugeborenen-Screening gefunden wurden? Und da gibt es halt Daten aus Heidelberg, aber sonst eben leider nichts. Und das ist für uns schwierig auf dieser Datenlage, wenn aus den anderen beiden Zentren, die das auch gemacht haben, keine Langzeitbefunde da sind.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank für die Frage. – Wer möchte antworten? – Herr Manukjan.

Herr Dr. Manukjan (Screeninglabor Hannover): Also wir haben ja die reine Studienmachbarkeit erst im Jahr 2018 gestartet und gemeinsam mit München und Heidelberg tatsächlich auch 2023 dazu publiziert von Frau Maier et al. in JIMD. Also da ließe sich was nachlesen. Langzeitdaten, glaube ich, sind tatsächlich mau bezogen auf diese Erkrankung, um die es heute geht. Also es geht wirklich quasi um den kompletten Globus an studienbasierten Erkrankungen, die wir haben. Es ist aber nicht so, dass wir diese nicht erheben, also Studien.

Klar werden Daten erhoben, aber seitens der Screening-Labore, insbesondere bei uns, ist es natürlich auch immer die Frage der Nachverfolgbarkeit. Also für die PAs, MMAs sind wir relativ schnell im Tracking. Was die B12er angeht, ist es ja sozusagen immer ein bisschen schwierig, auch dahingehend, die klinischen Daten zu evaluieren. Dementsprechend fehlt uns einfach noch die Datenlage zum Publizieren. Aber ich denke mal, Herr Röschinger kann auch noch ergänzen, dass wir da gemeinsam mit München und Heidelberg schon eine große Palette an Daten haben.

Herr J. (Vorsitzender): Möchten Sie ergänzen, Herr Röschinger? – Keine Ergänzung, okay. Die nächste Frage ist von Frau S..

Frau Dr. S. (DKG): Ich hätte auch die Frage gehabt, wie belastet die Stoffwechselambulanzen tatsächlich durch die Einführung dieses Screenings wären. Das hatten Herr Blankenstein und Frau Gramer schon beantwortet. Wie sieht das denn Heidelberg, Herr Opladen? Vielleicht könnte er sich direkt noch mal dazu äußern.

Herr Prof. Opladen (MHBA): Ja, gern. Also als Leiter der Stoffwechselambulanz jetzt seit sechs Jahren habe ich das relativ gut verfolgen können, wie die einzelnen Pilotstudien eingeführt worden sind. Und ich kann sagen: Eine Belastung sehe ich nicht, denn die Zahlen, die genannt worden sind, zeigen tatsächlich, dass es eine überschaubare Anzahl an Patienten ist.

Und letztendlich noch mal der Mehrwert: Wenn man tatsächlich von vornherein mit einer relativ klaren Diagnose von einer bestimmten Richtung ausgeht, ist natürlich der Aufwand für die Station, die dann schon sehr zielgerichtet in eine Patientenaufklärung oder in eine Konfirmationsdiagnostik geht, auch deutlich geringer, als wenn man die Abklärung von vornherein anfängt. Also um die Frage klar zu beantworten: Der Aufwand jetzt für den Standort Heidelberg war überschaubar und gut machbar.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Es gibt noch eine Frage von Frau S..

Frau Dr. S. (DKG): Ich hätte noch eine Frage. Es wird ja auch immer wieder angesprochen, dass die Kinder, die im Neugeborenen-Screening auffallen mit dem Vitamin-B12-Mangel, ein Teil ist, aber sich ein Teil auch erst später im ersten Lebensjahr entwickelt. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen?

Herr Prof. Opladen (MHBA): Da muss ich nachfragen. Meinen Sie konkret die Abklärung von solchen Patienten, oder was meinen Sie konkret?

Frau Dr. S. (DKG): Ich meine jetzt auch alle. Also ich hatte jetzt nicht konkret Sie gemeint, Entschuldigung, es war vielleicht missverständlich, sondern alle Experten, dass generell im Neugeborenen-Screening die Kinder mit Vitamin-B12-Mangel auffallen, es aber auch noch spätere Formen gibt, sekundäre Mängel oder alimentäre Probleme dann, keine genetischen Formen. Wie hoch wäre da der Anteil? Wie ist da Ihre Einschätzung, wie mit denen zu verfahren ist, die durch das Neugeborenen-Screening nicht entdeckt würden?

Herr J. (Vorsitzender): Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ja, da haben Sie recht, die Kinder gibt es. Also das Neugeborenen-Screening findet Kinder sehr zuverlässig, die zum Zeitpunkt des Neugeborenen-Screenings ein Problem haben. Wenn Sie ein Kind später nicht adäquat mit Beikost versorgen, dann kann das auch später einen Vitamin-B12-Mangel entwickeln, der bei Geburt noch nicht da war. Das kennen, glaube ich, alle Kinderärzte. Das heißt, natürlich muss man in der kinderärztlichen Versorgung auch später noch alert sein, wenn Symptome auftreten, dass die auch für eine solche Krankheit sprechen können. Das gilt aber auch für alle anderen Zielkrankheiten, da gibt es auch Dinge, die sich später manifestieren. Also das spricht für mich nicht dagegen.

Zu den Zahlen und noch mal zu der Frage, warum das Outcome nur für Heidelberg untersucht ist: Also zum einen, glaube ich, ist es toll, dass das Outcome der frühbehandelten Kinder für

Heidelberg so gut untersucht ist. Und ich glaube nicht, dass ein frühbehandelter B12-Mangel in Heidelberg sich jetzt wesentlich von einem in Hannover oder München unterscheidet. Es gibt aber als hilfreiche Ergänzung inzwischen die ESPED-Erhebung, die von Heidelberg über Frau Mütze koordiniert wurde. Und die ist ja nicht nur für Heidelberg, sondern für ganz Deutschland, sie hat dort Befragungen durchgeführt. Und die hat eben klar ergeben, dass in Bereichen, in denen kein Pilotprojekt ist, das heißt, außerhalb des Einzugsbereiches München, Hannover oder Heidelberg, der symptomatisch diagnostizierte Vitamin-B12-Mangel viermal häufiger ist als in Bereichen, in denen gescreent wird. Und ich glaube, das ist ein schöner Beleg, dass es nützt. Und das Gleiche würde für mich als Argument gelten. Wir haben Outcome-Daten für viele Stoffwechselkrankheiten mit Früherkennung und früher Behandlung aus dem europäischen Raum, die für mich genauso valide sind für ein Kind, das ich dann in Deutschland screene und behandle. Also ich glaube, ich kann nicht fordern, jetzt für jede Krankheit Outcome-Daten aus dem Projekt Hannover, München und Heidelberg zwingend haben zu müssen, um zu wissen, dass es nützt, wenn ich früh behandle.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Die Problematik ist, glaube ich, hier nur bei den B12-Mangeln, weil die Grenze zwischen denjenigen, die behandelt werden müssen, behandelt werden können oder die auch noch symptomatisch werden, einfach noch nicht gut valide dargelegt ist. Also wir alle kennen – und Frau Gramer hat es mehrfach beschrieben – diese Kinder, die wirklich schwerkrank mit schwerem B12-Mangel sind, die sind aber nicht neonat. Und wenn man jetzt anfängt, früh zu behandeln, dann weiß man halt nicht: Bekommt der eine oder andere vielleicht B12, obwohl er es nicht brauchte? Den Schaden – auch darüber haben wir schon öfter geredet –, das halte ich für nicht relevant an der Stelle.

Und klar, eine Gefahr ist, wenn was gescreent wird, dass alle denken „ist doch gescreent worden, kann nicht sein“, damit müssen wir dann leben. Denn der B12-Mangel ist etwas, was insbesondere - - Und ich muss ehrlich sagen, von all den Menschen, die hier sitzen, habe ich wahrscheinlich die meiste Angst vor dem alimentären B12-Mangel. Wenn man bestimmte Bezirke in Berlin anguckt, dann ist das deutlich höher, Inzidenz, die sozusagen „besonderen Ernährungsformen“, als das sonst auf der Fläche in Deutschland ist. Das heißt, ich kann nicht sagen, dass die Berliner Stoffwechselambulanz tatsächlich nur eins dieser Kinder im Monat sehen wird. Ich fürchte, es wird mehr als das Doppelte sein. Aber das werden wir schon bewältigen, aber klar wird es das geben. Und man muss dann eben im Gelben Heft auch darüber aufklären, dass das durch das Screening halt eine Momentaufnahme ist, in der wir in erster Linie genetische sowie mütterliche Erkrankungen finden. Und wenn jemand sein Kind schlecht ernährt, wird es weiter schlecht sein, das ist so.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Fingerhut.

Herr Dr. Fingerhut (FAMH): Zur Frage „Kann man alle Kinder finden?“ möchte ich nur daran erinnern: Im AGS-Screening finden wir auch nicht alle Kinder. Wir finden die Kinder alle mit Salzverlust. Aber die Kinder ohne Salzverlust finden wir so auch im Screening ungefähr nur 50 %. Also das ist nichts Neues, dass wir Kinder eben nicht finden können, das muss einem auch klar sein.

Und vielleicht noch mal zu den Begriffen „Cut-off“ und „Second-Tier“, noch mal zu C3: Propionylcarnitin ist der Marker Metabolit, mal der primäre, der ist aber altersabhängig. Das heißt, wenn die Kinder älter werden, auch in Stunden, geht das Propionylcarnitin runter.

Und dann die Erkrankung mit dem ganzen Cobalamin-Stoffwechseldefekt: Die haben Propionylcarnitin-Erhöhrungen, die wirklich nur ganz marginal erhöht und mit dem Methionin zusammen dann hinweisend sind. Es ist also eine ganz große Bandbreite von Cut-offs, sage ich mal, in diesem ganzen Paket drin, wo man daran denken muss: Es ist nicht so wie beim TSH, dass man sagt „TSH von 50 ist man diagnostisch und von 20,1, das wird sich ziemlich sicher normalisieren“, sondern wir haben da ein ganz anderes Spektrum an Erkrankungen und

Interpretationsbedarf für die primären Metaboliten und dann auch eben die Second-Tier-Methoden.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Röschinger.

Herr Dr. Röschinger (Screeninglabor München): Allgemein gilt als Rat für die Pädiater: Wenn das Screening unauffällig war und das Kind hat irgendeine Symptomatik entwickelt, dann ist das Screening als gelöscht zu betrachten, wie wenn es nicht stattgefunden hätte. ob es eine Probenverwechslung ist oder wie auch immer, das muss dann metabolisch, neuropädiatrisch abgeklärt werden grundsätzlich oder Late-onset AGS als klassisch, wo wir wissen, dass wir sie nicht finden können, wenn wir in diesem Zeitfenster Blut abnehmen.

Das andere noch mal, was ich wirklich noch mal richtig betonen möchte, ist Prävention, das kam jetzt schon ein paar Mal, dass es wirklich, finde ich, so viel wichtiger ist, dass wir die Mütter untersuchen. Bei denen werden so viele Blutabnahmen gemacht, dass man das einfach einmal abnimmt. Und als Beispiel gibt es natürlich, wie auch beschrieben - - Auch da ist nicht alles hundertprozentig ideal. Ich kann nur sagen - - Da weiß ich jetzt keine genaue Zahl, aber von vielen wird ja, wenn das Kind auffällig ist, dann direkt der Mutter Blut abgenommen. Und da sieht man den Mangel und da sieht man, das ist ja überhaupt nicht von der Mutter übertragen. Da gibt es auch wieder Ausnahmen, aber die große Gruppe funktioniert so. Und das ist eben ein Riesenvorteil, wenn wir die dort untersuchen, die Mutter supplementieren, dann ist das Screening unauffällig und das Kind. Was auch immer ein bisschen untergeht, ist: Das Kind ist ja gesund. Also am Anfang ist einem das nicht so klar, es hat B12. Nein, das Kind ist eben gesund und hat auch durch die Mutter den Mangel. Wenn sie Veganerin ist und das Kind weiterhin stillt, wird es quasi immer dramatischer. Und das Kind wird supplementiert mit B12, ist aufgesättigt und dann ist es gesund wie alle anderen auch.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Es gibt eine Ergänzung von Herrn Opladen.

Herr Prof. Opladen (MHBA): Ich möchte gern noch mal auf die Frage von Frau S. eingehen und einen Hinweis geben, was die Ressourcen von Stoffwechselambulanzen bzw. weiteren behandelnden Ambulanzen angeht. Man muss sich ja überlegen – und das hat Frau Gramer auch schon mal gesagt –: Was eigentlich das Ziel sein muss, ist ein gemeinsames Paket in diesem Neugeborenen-Screening-Algorithmus für die Vitamin-B12-Mängler, über die jetzt schon viel gesprochen worden ist, aber tatsächlich auch für die Propionazidämien, Methylmalonazidurien und Homocystinurien. Und wenn man jetzt über die Ressourcen der weiterbehandelnden Ambulanzen nachdenkt, dann ist es ja so, dass die früher oder später sowieso dorthin kommen, ob sie jetzt den Weg über das Neugeborenen-Screening gegangen sind, vielleicht präsymptomatisch behandelt werden, mit weniger potenziellem Bedarf an irgendwelchen Förderungen, weil sie eben möglicherweise noch weniger bleibenden Schaden genommen haben. Wenn sie aber symptomatisch werden, werden sie dort auch behandelt. Und das heißt also letztendlich: Ich denke, die Ressource Stoffwechselambulanz oder Ambulanz, die in der Nachversorgung die größere Rolle spielt, die kann man tatsächlich ein Stück weit hintenanstellen, das spielt hier nicht die Rolle.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau T..

Frau Dr. T. (G-BA GS): Danke schön. Ich will den Blick jetzt noch mal ein bisschen weiten und auf die Therapiemöglichkeiten zu sprechen kommen. Und da fällt mein Blick in meinen Computer zu Herrn Opladen. Herr Opladen, zu MMA und PA und auch zur Homocystinurie: Welche Möglichkeiten der Therapie gibt es? Und können wir das vielleicht irgendwo nachlesen, in Leitlinien möglicherweise? Und sind die Therapieoptionen, die es dort gibt, auch alle zulasten der GKV abrechenbar?

Herr Prof. Opladen (MHBA): Fangen wir mit der Methylmalonsäure an: Ich denke, da ist es sehr gut belegt. Dazu kann Frau Karall gern auch noch etwas sagen. Letztendlich ist es so, dass es aber gerade für die Erkrankungen seit 2014 eine erste Version und dann auch seit 2021 eine überarbeitete Version, eine aktualisierte Version von klinisch abgestimmten Leitlinien gibt.

Und da muss man letztendlich sagen: Es gibt mehrere Therapieoptionen. Das hängt ein Stück weit davon ab, welche entsprechende Form der Methylmalonazidurie hier nun vorliegt. Ist es eine Vitamin-B12-responsive Form oder eine Mut⁰-Variante, die dort nicht auf Hydroxocobalamin anspricht? Letztendlich gibt es aber verschiedene medikamentöse Ansätze. Das sei zum Beispiel die Substitution von Carnitin, Vitamin B12, wie schon angesprochen, die, wenn man ein konsequentes Notfallmanagement mit einhält – das bedeutet also im Rahmen von Infektionen zum Beispiel, auf stationäre Aufnahme oder eine anabole Therapie mit Glukose –, aber letztendlich das Outcome sehr gut beeinflussen.

Ein Aspekt, der in den Leitlinien immer eine vielleicht größere Rolle spielt, sind Organtransplantationen, das hatte Frau Gramer schon angesprochen. In Bezug auf die Methylmalonazidurie ist es die Lebertransplantation oder eine kombinierte Leber-/Nierentransplantation. Das ist so die Standardbehandlung, die wir aktuell durchführen, die auch die Prognose deutlich verbessert hat, da gibt es verschiedene Studien, die das belegen. Was man aber auch da – und das wurde auch schon kurz angesprochen – sehen muss: Es gibt gerade für die Methylmalonazidurie vermutlich relativ bald eine mRNA-Therapie, die jetzt noch in klinischer Erprobung, aber schon bald in Studien verfügbar sein sollte – bzw. Genersatztherapien.

Und ähnlich ist es ein Stück weit auch für die Propionazidämie. Da ist die Konstellation der Medikamente, die man dort geben kann, noch ein bisschen anders. Aber es ist tatsächlich so, um die Frage zu beantworten: Es sind von den Krankenkassen, sagen wir mal, erstattbare Behandlungen, neben der Diätetik die eben angesprochenen Medikamente und Organtransplantationen. Auch für die Propionazidämie gibt es eine mRNA-Therapie, die sich in einer frühen Studie befindet, sodass da tatsächlich auch neue, vielleicht auch mehr innovative, Therapien zur Verfügung stehen.

Letzter Punkt dazu, weil das auch eine Rolle spielt: Gerade für die Lebertransplantation weiß man bei der Propionazidämie, dass es die häufig limitierenden kardialen langfristigen Komplikationen deutlich reduziert und man damit eine deutlich längere Lebenserwartung erreichen kann. Das waren jetzt so die beiden Intoxikationserkrankungen.

Vielleicht noch ein Wort zur klassischen Homocystinurie. Auch da ist es so, dass wir, abhängig vom Therapiebeginn, mit verschiedenen medikamentösen Ansätzen, meistens Cofaktor-Substitution oder enzymatischen Bypassprozessen, zum Beispiel die Gabe von Betain, den Stoffwechselweg gut beeinflussen können und auch die Langzeitkomplikationen beeinträchtigen.

Frau Dr. T. (G-BA GS): Herr Opladen, können Sie uns noch die Leitlinien nennen, die hier relevant sind?

Herr Prof. Opladen (MHBA): Fangen wir bei der Methylmalonazidurie an: Da gibt es eine Publikation von Baumgartner, Matthias, 2014. Das ist die ursprüngliche Leitlinie, die dann von Herrn Forny 2021 für die Homocystinurien revidiert worden ist, und dabei zum Beispiel auch den MTHFR-Mangel, da gibt es klinische Leitlinien von Frau Huemer, Martina, das wurde eben von Frau Karall schon mal angesprochen. Und für die Propionazidämie gibt es letztendlich Arbeiten – da muss ich einmal ganz kurz schauen, wer der Erstautor war –, das ist auch in Kooperation mit den Heidelberger Kollegen – kann ich Ihnen aber gern auch noch mal in den Chat gleich reinschreiben, wer der Autor war.

Frau Dr. T. (G-BA GS): Vielen Dank.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann Frau G..

Frau G. (DBR/DGM): Ich habe eine Frage. Zuerst aber noch mal ganz großen Dank für die Einordnung zum Thema Überlastung der Stoffwechselambulanzen, dass Sie alle, die davon betroffen sind, jetzt sagen „wir schaffen das“. Ich glaube, das ist gut zu hören, denn ich glaube, wir haben eh schon so viele Herausforderungen, da müssen wir nicht noch mehr Probleme machen, wo vielleicht dann gar keine sind. Und möglicherweise entlastet es ja sogar die

Kinderärzte, weil da nicht so viele Kinder mit den unspezifischen Symptomen hypoton und entwicklungsverzögert aufschlagen, sondern die eben, wie hier auch schon gesagt wurde, dann in die direkte Diagnostik kommen.

Und zum Second-Tier auch noch mal danke, dass noch mal deutlich gemacht wurde, dass die Kapazitäten jetzt schon aufgebaut werden. Also das heißt, das ist ein Thema, das wir jetzt eigentlich gar nicht diskutieren müssen.

Meine Frage geht Richtung Müttersupplementation: Ich habe es eigentlich der Publikation von Frau Gramer so entnommen, dass es schon viele sind, die eigentlich gar nicht die sind, die sich vegan ernähren usw., also wo ich mit einer bloßen „nimm mal Vitamin B12, das es bei dm gibt“ weiterkomme, sondern dass es viele Resorptionsstörungen sind, wo ich dann schon ein bisschen auch die Gefahr sehe, wenn man sagt, man will diese Bluttestungen in der Schwangerschaft nicht machen, sondern beschränkt sich auf die Ernährungsempfehlung, dass ich dann die Mehrheit eigentlich gar nicht finde. Ist das richtig?

Herr J. (Vorsitzender): Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ja, da haben Sie recht. Also wenn Sie nur supplementieren, dann nützt das den Müttern, die vielleicht eine Mangelernährung haben. Bei den vegan und vegetarisch ernährten Frauen, muss ich sagen, aus der Heidelberger Erfahrung, das waren nur ganz wenige, die wir übers Screening gefunden haben. Denn meine Einschätzung ist, dass die meistens sehr gut informiert sind und in der Schwangerschaft supplementieren, so erkläre ich mir das. Oder sie haben beim Pilotprojekt nicht mitgemacht, das könnte auch sein, das kann ich nicht beantworten. Aber ganz klar: Wenn Sie keine Vitamin-B12-Bestimmung machen und der Mutter mit der atrophischen Gastritis sagen „supplementieren Sie mal“, die macht das brav, genau solche Fälle haben wir zigfach, die nimmt das halt nicht auf und dann nützt das überhaupt nichts. Und deswegen noch mal das Votum dafür – wir sprechen jetzt hier über das Screening –: Lassen Sie uns das tun. Aber gleichzeitig Vitamin-B12-Bestimmung in der Schwangerschaft wäre dann klar zu bevorzugen zu reiner Supplementation. Man sollte einfach alles tun. Aber wir alle wissen, wie schwierig es ist, das in der Fläche umzusetzen.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Gramer. – Frau U..

Frau U. (GKV-SV): Ein Punkt zu den Schwangeren. Was ich weiß, ist, dass in der Schwangerschaft häufig ein Hb-Wert bestimmt wird, und die Mütter haben in der Regel einen niedrigen Hb-Wert, auch die mit den Resorptionsstörungen. Das Problem ist nur: Die kriegen dann Eisen, da steigt das Hb nicht und es kontrolliert keiner mehr. Ich gehe davon aus, dass es den Müttern, deren Kinder hinterher so schwere Mangelerscheinungen haben, nicht gut geht. Also ich kann mir nicht vorstellen, wie man eine Schwangerschaft durchsteht mit einem Vitamin-B12-Mangel, der dann auf das Kind so relevante Auswirkungen hat. Das ist, was ich nicht nachvollziehen kann, aber ich glaube, das müssen wir eh an anderer Stelle diskutieren.

Ich habe zwei andere Fragen. Und zwar, wenn ich das richtig weiß zu den Pilotprojekten, haben Sie immer so ein bisschen unterschiedliche Algorithmen gehabt, vor allem, was die Grenzwerte angeht, aber Sie haben die gleichen Second-Tier und die gleichen Vorgehen, was die Kontrollkarte und solche Sachen angeht. Also da wäre für uns vielleicht auch noch mal ein Hinweis, was jetzt vielleicht der beste State-of-the-Art-Algorithmus ist, auch vielleicht mit Grenzwerten, denn es muss ja dann erst mal von den anderen Laboren umgesetzt werden.

Und dann habe ich noch eine Frage, wo ich mir keinen Reim machen kann, und zwar aus dieser Publikation von 2024 zum Vitamin-B12-Mangel von Frau Mütze. Da steht, in Hannover und München haben ungefähr 98, 99 % an dem Pilotprojekt teilgenommen, in Heidelberg waren es nur 66 %. Da ist die Frage, warum da so wenige teilgenommen haben.

Herr J. (Vorsitzender): Herr Manukjan.

Herr Dr. Manukjan (Screeninglabor Hannover): Zur ersten Frage: Ich meine, wir hätten uns mal ausgetauscht – auch zwischen den Zentren München, Heidelberg, Hannover – zu der

Frage der Cut-offs. Und die waren tatsächlich marginal divers. Also wir sind da ein bisschen die Strategie gefahren, vor allem zuletzt, ein bisschen die Cut-offs weiter zu streuen, um mehr in die Second-Tiers zu bekommen, einfach um auch Erfahrungswerte zu sammeln zum einen, zum anderen, um zu sehen, ob wir dadurch irgendetwas verpassen. Im Grunde genommen, meine ich, sind die so nah beieinander, dass man da definitiv etwas zentralisieren kann und sagen kann, dass es da eine Empfehlung gibt seitens der erfahrenen Zentren an alle Zentren, sodass es letzten Endes auch umsetzbar ist für alle.

Und bei den Second-Tiers selbst haben wir 5 Analyten, die wir im Second-Tier fahren. Ich glaube, das ist in den beiden anderen Zentren inzwischen auch so. Und da sind die Cut-offs, meine ich, auch analog. Also das ist nicht so, als würde sich das großartig unterscheiden.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Röschinger.

Herr Dr. Röschinger (Screeninglabor München): Ganz kurz dazu, denn das ist sehr gut beschrieben. Also wichtig ist, sich noch mal gewahr zu sein, dass grundsätzlich in jedem Labor die Messwerte alle unterschiedlich sind. Das heißt also, Tandem hat eine Schwankung. Und es gab zum Beispiel jemand, der hatte drei Tandem-Massenspektrometer in einem Labor und hat sozusagen dann für jedes Tandem-Massenspektrometer eigene Normwerte generiert. Das wollen wir natürlich vermeiden. Und deswegen haben wir das Paper gerade genannt, Maier et al., wo die Studie von den drei Zentren zusammengefasst ist. Da haben wir eine eigene, können Sie nachschauen, Abbildung oder eigentlich Tabelle, wo wir genau diese Schwankung von allen drei Laboren dokumentieren. Das ist nicht viel, aber es ist immer so eine leichte Unschärfe, die einfach gerätimmanent ist, und im Labor natürlich sowieso, und so schwankt das. Also die, die wir finden, sind so weit davon entfernt, dass wir da kein Problem sehen. Die milden weiterhin, haben wir gesagt, werden wir immer bei jeder Erkrankung finden, wenn nicht alle milden.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Fingerhut.

Herr Dr. Fingerhut (FAMH): Nur ganz kurz zu den Cut-offs. Man muss sich bewusst sein: Acylcarnitine, Aminosäuren mit Tandem-Massenspektrometrie, das sind keine TSH-Werte, die in der Regel auf Punkt und Komma festgelegt werden, sondern wenn irgendwer irgendetwas reinschreiben will, dann bitte maximal Perzentile, die empfohlen werden, und keine Absolutwerte.

Herr J. (Vorsitzender): Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ich kann kurz zu der Teilnahmerate kommentieren, nach der Sie gefragt hatten. Ich glaube, wie die hohe Teilnahme in München und Hannover erreicht wurde, das müssten die dortigen Labore kommentieren. Ich kann zu Heidelberg sagen, dass diese 66 % nicht daran lagen, dass in den Kliniken, in denen gefragt wurde, nur 66 % der Eltern mitmachen wollten, sondern wir mussten dort Kliniken dazu gewinnen, dass sie eben die Studienaufklärung auch mit dem Regel-Screening-Aufklärungsbogen an die Eltern ausgegeben haben. Und die Kliniken, die gesagt haben „Jawohl, das machen wir“, da haben fast 100 % der Eltern teilgenommen. Es gab Kliniken, die haben gesagt „Uns ist der Aufwand schon groß genug, Regel-Screening und CF-Screening aufzuklären, wir wollen bei der ganzen Studie nicht mitmachen“, also so hat sich das erklärt, einfach an gewissen Standorten, die gesagt haben „Das ist uns zu viel Aufwand“, aber nicht an den Eltern.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Gramer. – Mit Blick auf die Zeit würde ich sagen, wir nehmen die vorletzte Frage von Herrn H. und dann die Frage von Frau T.. – Herr H..

Herr H. (DBR/DIG-PKU): Vielen Dank. Meine Frage ist ganz kurz, sie geht ein bisschen zurück auf die Frage, die vorhin Frau G. in den Raum geworfen hat, zu den Kindern, die erst später einen Vitamin-B12-Mangel entwickeln. Nur bitte noch mal zur Klarstellung, dass ich es richtig verstanden habe: Diese Kinder sind ja keine falsch-negativen Screening-Ergebnisse, das heißt, auch eigentlich gar nicht Gegenstand dieser Diskussion an dieser Stelle, weil sie auch keinen Rückschluss auf die Qualität des Screenings zulassen. Ist diese Annahme richtig?

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Vielleicht als direkte Antwort auf Ihre Frage: nur, wenn es ein Screening gibt. Wenn wir nicht screenen, dann werden die natürlich später manifest, weil die klinische Manifestation des B12-Mangels ist nicht bei Geburt, sondern durch das Wegfallen späterer neurologischer Entwicklungen. Das heißt, es ist richtig, wenn wir screenen. Wenn wir nicht screenen, dann verteilt sich das auf das Alter, in dem die Kinderärzte die finden.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Blankenstein. – Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Nur als Kommentar noch dazu: Ich schließe mich an. Was wir aber immer tun, wenn wir von einem symptomatisch diagnostizierten Fall erfahren, in den Pilotprojekten zum Beispiel, ist, dass man noch mal in die Erstkarte zurückgeht, sich noch mal das Homocystein, die Methylmalonsäure anguckt und schaut: Hätte man die finden können, sind die nicht richtig ausgesiebt worden? – Da hat man in Heidelberg gut gesehen, dass es welche gibt, die waren da noch ganz normal und entwickeln sich erst später.

Und das Gleiche würde man für alle anderen Zielkrankheiten auch tun. Also Sie haben völlig recht, das ist einfach eine andere Entität. Trotzdem würde man im Sinne der stetigen Qualitätsverbesserung immer noch mal die initiale Screening-Karte prüfen, ob man vielleicht an seinen Algorithmen etwas verbessern kann.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Gramer. – Dann Frau A..

Frau A. (G-BA GS): Nur ganz kurz: Wir waren da jetzt gerade an dem Punkt schon weiter. Es ist ja eben auch die Vitamin-B12-Gabe bei der Mutter diskutiert worden, wenn dieser Mangel ernährungsbedingt ist. Ich möchte ganz kurz noch mal darauf hinweisen: Ich bin von Hause aus auch Apothekerin und will noch mal den Blick auf die Zulassung der Arzneimittel lenken und auch auf die Verordnungsfähigkeit zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen. Es handelt sich ja hierbei um nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die grundsätzlich nicht verordnungsfähig sind. Und auch der G-BA hat in seiner sogenannten OTC-Übersicht dort keine Ausnahme geschaffen für Vitamin-B12-Präparate, die nicht durch einen ernährungsbedingten Mangel behoben werden können, dieser Vitamin-B12-Mangel. Also das bitte ich noch mal zu bedenken. Und es gibt auch keine Zulassung von Vitamin-B12-Arzneimitteln. Also deswegen: Ich rede hier vor allen Dingen von Arzneimitteln, die nicht zugelassen sind für eine Therapie eines Vitamin-B12-Mangels, der nicht auch ernährungsbedingt behoben werden kann. Das bitte ich noch mal zu berücksichtigen.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Dann Frau T..

Frau Dr. T. (G-BA GS): Ich würde mich ganz gern noch mal an die Kliniker unter Ihnen wenden wollen. Ich hatte gerade Herrn Opladen gehört, dass er gesagt hat, dass es hier die Möglichkeit von Organtransplantation gibt. Wenn ich das richtig verstanden habe, Herr Opladen, dann schon sehr zeitig wahrscheinlich, frühzeitig im Kindesalter, oder so. Und dennoch, denke ich mal, ist es ja keine kurative Therapie, sondern – ja, was auch immer –, weil die toxischen Stoffe sich ja weiterhin in Niere und Leber ansammeln, sodass dann eine nachfolgende Organtransplantation notwendig wird. Also zumindest ist das so mein Verständnis davon. Ich hatte vorhin auf die Therapien angesprochen und wir wissen ja, dass die Kinder nicht geheilt werden können durch diese Therapien. Meine Frage bezieht sich darauf, warum Sie nicht geheilt werden können. Also was ist im Moment aktuell für Therapieformen in der Welt und warum werden die Kinder trotzdem schwerstkrank?

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Wer kann antworten? – Herr Opladen.

Herr Prof. Opladen (MHBA): Ja, also ich kann gern etwas dazu sagen. Vielleicht noch einmal ganz kurz zur Lebertransplantation: Frau T., da haben Sie natürlich vollkommen recht. Also es ist in dem Sinne keine Heilung. Aber wenn man überlegt, welche Faktoren langfristig die Prognose – jetzt sprechen wir zum Beispiel einmal konkret von der Propionazidämie – beeinflussen, dann ist es zum Beispiel die kardiale Dekompensation, also letztendlich die

Herzinsuffizienz, die dann auch zu einer Lebenslimitierung führt. Und da gibt es gute Daten und letztendlich auch, sagen wir mal, bezüglich der möglichen Therapien, dass eine frühe Lebertransplantation – und wenn wir hier von „früh“ reden, dann ist es tatsächlich im frühen Kindesalter, zweites, drittes Lebensjahr – dazu führt, dass die kardialen Dekompensationen tatsächlich dadurch rauszögern, sie werden nicht geheilt, genauso wie mögliche andere Organmanifestationen, die bei beiden Intoxikationserkrankungen auftreten können. Da gehört zum Beispiel bei der Methylmalonazidurie auch die Niereninsuffizienz irgendwann dazu. Aber gerade die limitierenden Faktoren – Herz zum Beispiel – werden davon positiv beeinflusst.

Und noch mal kurz zu der Nachfrage zu den neuen Therapien, warum man noch nicht soweit ist: Also ich glaube, wenn man sich jetzt die Studienlandschaft anschaut, gibt es die vielversprechendsten Daten für die mRNA-Therapie. Das ist sowohl für die MMA als auch für die PA auch in clinicaltrials.gov gelistet. Und da können Sie schauen, dass es erste Erfahrungen aus den USA bereits gibt. Das ist aus meiner Perspektive vielversprechender, weil wahrscheinlich das Konstrukt des Vektors etwas besser ist, wie es die Therapie für Propionazidämie hier ist.

Frau Dr. T. (G-BA GS): Und warum werden die Kinder jetzt trotzdem schwerstkrank?

Herr Prof. Opladen (MHBA): Da habe ich dann direkt ein als Nachsatz. Also gerade die beiden genannten Erkrankungen sind am Ende auch in der Endstrecke mitochondrial, also Energiestoffwechselstörungen. Und diese Veränderungen, die quasi ja jede Zelle des Körpers betreffen, kann man nicht so kausal angehen, dass quasi am Ende dieser Progress der sehr unterschiedlich sein kann, aber der tatsächlich immer stattfindet, auch gehalten werden kann.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Gibt es noch eine weitere Ergänzung? Wir haben noch ein paar Minütchen. Hat jemand eine letzte Frage? – Frau T. noch mal.

Frau Dr. T. (G-BA GS): Also wenn jetzt hier keiner mehr etwas fragen will, dann frage ich noch mal. Also es gibt ja die ganz, ganz schweren Verlaufsformen von MMA und PA, aber es gibt ja auch die sogenannten B12 -responsiven -

Danke schön, genau. – Und dann gibt es aber auch die Late-onset, wo wahrscheinlich genau diese Erkrankungen dazugehören. Und wahrscheinlich profitieren die Kinder, die nicht so schwere Verlaufsformen haben, am ehesten von diesem Screening. Nun haben wir ja auch alle das Screening an sich im Blick, also das Neugeborenen-Screening, was im Moment ja sehr, sehr gut läuft, auch sehr stark wahrgenommen wird, wo auch ein großes Vertrauen aus der Bevölkerung in dieses Screening gegeben wird, das müssen wir ja auch mit im Blick behalten, das wollen wir ja nicht verlieren. Und deshalb mal meine provokante Frage, auch so ein bisschen mit Rückblick auf Regensburg: Wie wäre es denn, einen sogenannten Cut-off einzurichten, also einen Cut-off für die Kinder, denen man ganz offensichtlich nicht helfen kann? Also so wirklich gar nicht, weil die schon pränatal geschädigt sind und wo nachher wirklich gar nichts mehr geht. Ich weiß, das ist provokant, aber ich stelle die Frage einfach mal, denn wir haben jetzt die Chance.

Herr J. (Vorsitzender): Herr Fingerhut.

Herr Dr. Fingerhut (FAMH): Also die Antwort ist eigentlich – ich hatte es vorhin schon mal versucht zu sagen –: Wenn wir jetzt nur noch auf das Propionylcarnitin sehen, dann sind die, die nicht profitieren, die ganz klassischen, die haben ein Propionylcarnitin von 15, 20 Mikromol pro Liter bei einem Cut-off von irgendwo bei vier bis sechs. Die, die am besten davon profitieren, die haben nur einen Wert unter Umständen von 6,1 und ein niedriges Methionin. Also wenn ich die ausblenden will, dann muss ich sagen „Okay, alles, was über 15 ist, gucke ich gar nicht an“. Aber kann ich das machen? Weil ich ja gar nicht weiß - - Es kann ja auch mal einer von denen, die profitieren, 15 haben. Also aus meiner Sicht kann man das nicht trennen. Und das fände ich ethisch auch für mich als Labormensch unverantwortlich zu sagen „Wenn der 20 hat, Herr Fingerhut, dann gucken Sie aber nicht hin, wenn er 6,5 hat, auf jeden

Fall“.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Opladen.

Herr Prof. Opladen (MHBA): Ich schließe mich da noch mal ganz kurz an. Noch mal zum Grundverständnis, weil Sie auch von pränatalen Schädigungen zum Beispiel gesprochen haben. Wir sind ja hier im Bereich von Stoffwechselkrankheiten, die wir als Intoxikationskrankheiten bezeichnen. Das heißt also, der Prozess, der schädigt, tritt dann ein, wenn in den weitesten Fällen das Kind selbst diese Entgiftung, zum Beispiel der für sie schädlichen oder für das Kind schädlichen Aminosäuren, vornehmen muss. Das heißt, in den wenigsten Fällen, auch wenn man sagt, eine pränatale Therapie kann noch das Outcome verbessern, das lassen wir mal raus – aber wir haben letztendlich hier überhaupt keine schwerwiegenden Organmanifestationen oder Veränderungen pränatal. Das heißt also, da passiert der eigentliche Schädigungsmechanismus erst nach der Geburt. Und damit ist das ein konstanter Prozess, der durch eine endogene Vergiftung das Kind langfristig schädigen kann, nur zu Klärung.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Gramer.

Frau Prof. Gramer (UKE Hamburg): Ich kann mich Herrn Fingerhut nur anschließen. Also zu der Frage „Macht man irgendwo eine Obergrenzung, wo man sowas nicht mehr mitteilt?“, wäre meine Haltung dazu: klar nein. Wir haben ja mit dem Second-Tier eine gute Möglichkeit, falsch-positive Befunde zu vermeiden. Das heißt, die Eltern, denen ich sage, dieser Befund ist auffällig und hoch auffällig, dieses Kind ist betroffen, da würde mich die Klinik im besten Fall auch wegen des symptomatischen Kindes kontaktieren und diese Diagnose würde ich dann auch stellen. Also ich fände es auch kinderärztlich unethisch, jetzt zu sagen „Ja, dich screene ich jetzt gar nicht, weil ich das nicht so gut behandeln kann“. Ich würde es selektiv auch diagnostizieren. Ich würde mir wünschen, die periphere Klinik denkt daran, lässt das Screening entblinden oder fragt nach einer selektiven Diagnostik. Und von daher würde ich keinen guten Grund sehen, diese Kinder nicht mit zu screenen.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (Screeninglabor Berlin): Ähnliche Richtung. Ich glaube, wir alle gucken jetzt gerade nicht auf C3, weil wir genau wissen, dass hinter der Tür ein ganzes Bündel von Krankheiten wartet. Deswegen wurde sich, als das erweiterte Neugeborenen-Screening eingeführt wurde, entschlossen, dass wir C3 nicht angucken. Wenn wir diese Tür aufmachen, müssen wir mit den Konsequenzen leben. Und es würde mir auch als Laborleiter sehr schwerfallen, gerade bei den Menschen, die sehr, sehr hohe Werte haben, zu sagen „Ich gebe da einen unauffälligen Befund raus“. Also so viel lügen kann ich, glaube ich, nicht. – Danke.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen lieben Dank. – Herr Manukjan.

Herr Dr. Manukjan (Screeninglabor Hannover): Nur eine kurze Ergänzung, vor allem zu dem, was Frau Gramer gesagt hat. Ein unauffälliges Screening in dem Kontext, hohe C3 und PA, ist nahezu gar nicht möglich – oder hier zumindest in Hannover – zu allen, die wir bislang gefunden haben in meiner Zeit, auch die Rückfragen haben seitens der Zentren und Kliniken eben „Was hat denn dieses Kind?“. Also viele kommen tatsächlich auch bereits mit einem Vermerk, Verdacht auf Stoffwechselerkrankung oder einem Anruf manchmal auch als Eilprobe zu uns, sodass wir eh einen auffälligen Befund rausgeben würden, zumindest in diesem Zusammenhang.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau G..

Frau G. (DBR/DGM): Ja, eigentlich hat sich meine Frage durch die Antworten jetzt erledigt. Ich war nur ein bisschen irritiert, weil eigentlich ja schon mehrfach klar gesagt wurde, dass alle Kinder profitieren. Die diagnostische Irrfahrt wurde angesprochen usw. Und so, wie ich verstanden habe, rette ich die Kinder ja dann - - Also ich rette dann trotzdem meistens das Leben der Kinder. Also das war zumindest mein Verständnis. Also die Hälfte ist ungefähr

präsymptomatisch und manche sind dann zwar schon entgleist, aber trotzdem rette ich da vielen dann auch noch das Leben.

Herr J. (Vorsitzender): Vielen Dank. Dann war das wahrscheinlich die letzte Wortmeldung. Hat noch jemand einen Kommentar, eine Frage, eine Anregung? – Es gibt keine Wortmeldungen mehr. Dann bedanke ich mich ganz herzlich bei den Sachverständigen für ihre Teilnahme, auch dafür, dass sie uns ihre schriftlichen Stellungnahmen geschickt haben. Vielen herzlichen Dank für Ihre Zeit, auch an die Teilnehmenden im Online-Forum. Und auch bei der AG möchte ich mich bedanken für die rege Teilnahme und die rege Diskussion.

Eine Information für die Sachverständigen: Wir haben für Sie Essen bestellt, Sie können jetzt in den Speisesaal gehen und Ihr Mittagessen genießen. Herzlichen Dank. Wir bleiben noch kurz hier und besprechen das weitere Vorgehen. Herzlichen Dank!

Schluss der Anhörung: 12:32 Uhr



Anlage 3 zu den Tragenden Gründen

Stellungnahme Abt. Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses zur

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:
Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer
Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie
und Methylmalonazidurie) im erweiterten
Neugeborenen-Screening

Stand: 21. Oktober 2024

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis zu Anlage 3

- 1. Stellungnahme Abt. Fachberatung Medizin: Internationale Abfrage zum Screening auf Vitamin B12-Mangel, Homocystinurie (HCY), Methylmalonazidurie (MMA) oder Propionazidämie (PA), Stand: 03.09.2024**



Stellungnahme

Abteilung Fachberatung Medizin

Internationale Abfrage zum Screening auf Vitamin B12-Mangel, Homocystinurie (HCY), Methylmalonazidurie (MMA) oder Propionazidämie (PA)

Auftrag / Anfrage von: AG Kinder-Richtlinie (Abteilung MVL)

Bearbeitet von: FBMed

Datum: 3. September 2024

Letzte Aktualisierung: 3. September 2024

Dateiname: STN_Vitamin_B12_andere_Länder_2024-09-03.docx

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Sachverhalt.....	5
2 Methodisches Vorgehen.....	6
3 Ergebnisse.....	8
3.1 Screening auf Homocystinurie.....	8
3.1.1 HCY: Einführung des Screenings.....	8
3.1.2 HCY: Untersuchungsmaterial.....	9
3.1.3 HCY: Markermetabolite und Grenzwerte (cut-off-Werte).....	10
3.1.4 HCY: Screeningalgorithmus.....	11
3.1.5 HCY: Untersuchungsmethode.....	13
3.1.6 HCY: Evidenz / Evidenzlevel und Grund für die Aufnahme in das NBS.....	13
3.1.7 Grund für die Nicht-Aufnahme von MMA, PA und Vitamin B12-Mangel in das NBS.....	15
3.2 Screening auf Methylmalonazidurie und Propionazidämie.....	16
3.2.1 MMA und PA: Einführung des Screenings.....	16
3.2.2 MMA und PA: Untersuchungsmaterial.....	16
3.2.3 MMA und PA: Markermetabolite und Grenzwerte (cut-off-Werte).....	17
3.2.4 MMA und PA: Screeningalgorithmus.....	17
3.2.5 MMA und PA: Untersuchungsmethode.....	19
3.2.6 MMA und PA: Evidenz / Evidenzlevel und Grund für die Aufnahme in das NBS ...	19
3.2.7 Grund für die Nicht-Aufnahme von HCY und Vitamin B12 in das NBS.....	20
3.3 Screening auf Homocystinurie, Methylmalonazidurie und Propionazidämie.....	21
3.3.1 HCY, MMA und PA: Einführung des Screenings.....	21
3.3.2 HCY, MMA und PA: Untersuchungsmaterial.....	22
3.3.3 HCY, MMA und PA: Markermetabolite und Grenzwerte (cut-off-Werte).....	22
3.3.4 HCY, MMA und PA: Screeningalgorithmus.....	25
3.3.5 HCY, MMA und PA: Untersuchungsmethode.....	26
3.3.6 HCY, MMA und PA: Evidenz / Evidenzlevel und Grund für die Aufnahme in das NBS.....	27
3.3.7 Grund für die Nicht-Aufnahme von Vitamin B12 in das NBS.....	29
3.4 Screening auf Vitamin B12-Mangel.....	30
4 Zusammenfassung.....	31
5 Fazit.....	32
Referenzen.....	33
Anhang.....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Länder mit NBS auf HCY, MMA und/oder PA.....	6

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: UK: Screening Algorithmus für HCY [13].....	12
Abbildung 2: Niederlande: Screening Algorithmus für MMA und PA [1]	18

Abkürzungsverzeichnis

ACFS3	Acyl-CoA Synthetase Family Member 3 (Genbezeichnung)
ANM	amnion associated transmembrane protein (Vitamin B12-Aufnahme)
BCAA	branched-chain amino acids / verzweigt-kettige Aminosäuren
C0	Carnitin
C2	Acetyl-Carnitin
C3	Propionyl-Carnitin
C16	Palmitoyl-Carnitin
Cbl	Cobalamin
CBS-Mangel	Cystathionin-Beta-Synthase-Mangel (synonym verwendet für HCY)
CLIR	Collaborative Laboratory Integrated Reports
CUBN	Cubilin (intrinsic factor-vitamin B12 receptor)
DBS	dried blood spot / Trockenblutkarte
ENS	Erweitertes Neugeborenencreening
FIA-MS/MS	Flow Injection Analysis-MS/MS
HAS	Haute Autorité de Santé
Hcy	Homocystein
HCY HCU	Homocystinurie
IEM	inborn errors metabolism / angeborene Stoffwechselstörungen
k. A.	keine Angabe
LC-MS/MS	Flüssigkeitschromatografie mit MS/MS
Met	Methionin
MMA	Methylmalonazidurie
MMUT	Methylmalonyl-CoA-Mutase-Mangel
MRM	Multiple Reaction Monitoring
MSMS MS/MS	Tandemmassenspektrometrie
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
mut0	vollständiger Ausfall der Methylmalonyl-CoA-Mutase
mut-	partieller Ausfall der Methylmalonyl-CoA-Mutase
NBS	Neugeborenencreening
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
PA	Propionazidämie
Phe	Phenylalanin
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RMD	Remethylierungsstörung (MTHFR, methylcobalamine deficiencies)
RUSP	Recommended Uniform Screening Panel
SUAC	Succinylaceton
tHcy THcy	total homocysteine / Gesamt-Homocystein
UK	United Kingdom / Vereinigtes Königreich

1 Sachverhalt

Die AG Kinder berät derzeit zum Thema „Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening“.

Die AG Kinder bittet die FBMed folgende Aspekte auszuarbeiten bzw. Fragen zu klären:

Das Screening auf Vitamin B12-Mangel und die weiteren Zielerkrankungen bei Neugeborenen wurde laut der STN FBMed vom 31.05.2021 in einigen Ländern eingeführt.

Folgende Fragen sollten an die entsprechenden Länder gestellt werden.

- Wann wurde das Screeningverfahren eingeführt?
- Erfolgt die Untersuchung bzgl. der Zielerkrankungen im NBS anhand von Blut /DBS = Trockenblut aus Filterkarten-Stanzling) oder anhand von Urin?
- Welche Markermetabolite (z. B. Homocystein, Met/Phe, C3) werden in Blut oder Urin getestet und welche Cut-off-Werte sind angegeben?
- Wie sieht der Screeningsalgorithmus aus (First-Tier, Second-Tier)?
- Wie wird untersucht: z. B. analytisch mit Tandem-Massenspektrometrie?
- Ist in diesem Zusammenhang bekannt, ob Evidenz für den Nutzen des Screenings vorliegt, und
 - wenn ja auf welchem Evidenzniveau?
 - wenn nein, auf welcher Grundlage haben diese Länder die jeweilige Entscheidung für das Screening getroffen?
- Wenn nur auf eine oder mehrere aber nicht alle Zielerkrankungen gescreent wird, warum wurde da kein Screening eingeführt?

2 Methodisches Vorgehen

Anhand der STN der FBMed mit dem Titel „Neugeborenen-Screening auf angeborenen Stoffwechsel-, Immun-, Blut- und Hormonerkrankungen“ vom 31.05.2021 wurden die Länder herausgesucht, die im Neugeborenen-Screening (NBS) auf Homocystinurie (HCY), Propionazidämie (PA) oder Methylmalonazidurie (MMA) screenen. In Tabelle 1 findet sich eine Übersicht mit den Ländern, in denen auf mindestens eine dieser Erkrankungen gescreent wird:

- 24 Länder screenen auf HCY,
- 25 Länder screenen auf MMA und
- 24 Länder screenen auf PA.

Tabelle 1: Länder mit NBS auf HCY, MMA und/oder PA

Land Erkrankung	HCY	MMA	PA
Belgien-Flämisch		✓	✓
Belgien-Französisch	✓	✓	✓
Dänemark		✓	✓
Estland	✓	✓	✓
Finnland	✓	✓	✓
Irland	✓		
Island	✓	✓	✓
Israel	✓	✓	✓
Italien	✓	✓	✓
Niederlande		✓	✓
Nordmazedonien	✓	✓	✓
Norwegen	✓	✓	✓
Österreich	✓	✓	✓
Polen	✓	✓	✓
Portugal	✓	✓	✓
Schweden	✓	✓	✓
Slowakei		✓	✓
Slowenien		✓	✓
Spanien	P/±	±	±
Taiwan	✓		
Tschechische Republik	✓		
Ukraine	P/±	P/±	
Ungarn	✓	✓	✓
United Kingdom	✓		
Usbekistan	P/±	P/±	P/±
Australien	±	±	±
Neuseeland	✓	✓	✓
Kanada	±	±	±
USA	±	±	±
Summe	24	25	24

Legende: ✓ = bestätigt; ± = regionale Programme; P = Pilotstudie

Dazu ist anzumerken, dass in einigen Ländern das Screening auf Methylmalonyl-CoA-Mutase-Mangel (MMUT), Cobalamin (Cbl)-Mangel oder Vitamin B12-Mangel in das Screening auf MMA subsummiert wurde.

Zudem wird in den Ländern Italien, Österreich, der Tschechischen Republik und partiell in Spanien auf Remethylierungsstörungen (RMD) gescreent.

Bzgl. der Regionen bzw. Länder, die Neugeborene auf mindestens eine der oben genannten Zielerkrankungen screenen, wurden potentielle Kontaktpersonen eruiert und die auftragsrelevanten Fragestellungen in deutscher bzw. englischer Sprache an diese Kontaktpersonen / Organisationen versandt.

Insgesamt wurden Kontaktpersonen in 28 Ländern¹ angeschrieben. Bei fehlender Rückmeldung wurden bis zu zwei Erinnerungsschreiben geschickt.²

Im Anhang findet sich eine Liste mit Kontaktpersonen / Organisationen, die eine Rückmeldung bzw. Antworten geschickt haben.

Die Rückmeldungen mit den jeweiligen Antworten werden im Ergebniskapitel dargestellt.

Anmerkung: In Frankreich empfahl im Februar 2020 die Haute Autorité de Santé (HAS) die Aufnahme von Cystathionin-Beta-Synthase (CBS)-Mangel³ in das Neugeborenencreening. Ab dem Jahr 2023 sollen Neugeborene in Frankreich auf HCY gescreent werden [5,18].⁴

¹ Die USA wurde hierbei nicht berücksichtigt.

² Bzgl. der Ukraine wurde nur einmalig eine Anfrage geschickt.

³ Cystathionin-Beta-Synthase -Mangel (CBS-Mangel) wird synonym für HCY verwendet.

⁴ An Frankreich wurde keine Anfrage versandt.

3 Ergebnisse

Es lagen Antworten aus 16 Ländern vor. Aus drei weiteren Ländern (Italien, Slowenien, Neuseeland) kamen bisher nur Rückmeldungen; die Antworten auf die Fragen stehen noch aus (Stand: 02.09.2024).

Der Übersichtlichkeit halber werden die Ländern gruppiert nach Zielerkrankungen, auf die gescreent wird, dargestellt:

- Screening alleinig auf HCY (siehe Unterkapitel 3.1),
- Screening auf MMA und PA (siehe Unterkapitel 3.2) und
- Screening auf HCY, MMA und PA (siehe Unterkapitel 3.3).

Aspekte zum Screening auf Vitamin B12-Mangel werden zusammengefasst in Unterkapitel 3.4 dargestellt.

3.1 Screening auf Homocystinurie

In Irland, der Tschechischen Republik und UK werden Neugeborene auf HCY gescreent.

Über das Screeningprogramm in Irland werden Neugeborene mit klassischer Homocystinurie detektiert. Neugeborene mit milderer HCY Variante wie z. B. Pyridoxin (Vitamin B6) responsive HCY und Neugeborene mit unzureichender Proteinaufnahme werden möglicherweise im Screening nicht gefunden [11].

Das Neugeborenen-Screening in UK ist nicht für die Detektion von Neugeborenen mit Pyridoxin responsiver HCY, Defekte der Homocystein-Remethylierung (z. B. MTHFR-Mangel oder Defekte des Vitamin B12-Stoffwechsels) oder mütterlichen Vitamin B12-Mangel ausgelegt [13].

In der Tschechischen Republik wird auf die Vitamin B6-nicht responsive Form der HCY und auf RMD gescreent. Über das Screening auf RMD werden auch Neugeborene mit schwerem Vitamin B12-Mangel entdeckt. Zudem läuft ein Pilotprojekt zum Screening auf schweren Vitamin B12-Mangel von August 2024 bis Dezember 2025 (siehe Abschnitt 3.1.1)

3.1.1 HCY: Einführung des Screenings

Land	Frage: Wann wurde das Screeningverfahren eingeführt? ⁵
Irland	we screen for HCU by DBS (methionine marker) from 1971
Tschechische Republik	• screening for severe neonatal vitamin B12 deficiency is under consideration, it has been running only in a pilot phase in 4 tertiary care hospitals in Prague and will finish in December 2025 (as of August 2024 the interim results in 26,000 newborns showed incidence of confirmed B12 deficiency due to maternal B12 deficiency detected via C3-related markers was 1:6500, 1 case was ACSF3 deficiency, 1 case was false positive, 1 case is under investigation) • PA/MMA are not being screened for • CBS deficiency (target condition is the B6-nonresponsive form) and RMD (target condition is severe MTHFR deficiency, while cblE, cblG, cblD-HHC

⁵ When was the Screening for Vitamin B12 deficiency, HCY, PA and/or MMA introduced in your country? Which year?

Land	Frage: Wann wurde das Screeningverfahren eingeführt? ⁵
	variant, combined cobalamin defects and severe neonatal B12 deficiency are secondary targets) are being screened for since June 1, 2016 (non-legally binding Methodological recommendation on laboratory NBS, Bulletin of the Ministry of Health of the Czech Republic 6/2016). So far, the birth frequency of non-responsive CBS deficiency was ~1:310,000 (2 cases), RMD ~1:800,000 (secondary target condition cblE), severe vitamin B12 deficiency detected via low Met-related markers ~ 1:150,000.
UK	2015

Eine Übersicht zum Start des Screenings findet sich im Anhang.

3.1.2 HCY: Untersuchungsmaterial

Land	Frage: Erfolgt die Untersuchung bzgl. der Zielerkrankungen im NBS anhand von Blut (DBS = Trockenblut aus Filterkarten-Stanzling) oder anhand von Urin? ⁶
Irland	DBS
Tschechische Republik	We use dried blood spots (DBS), capillary blood is collected between 48-72 hours, samples are transported via mail or personal courier, median transit time in transport is about 3 days without any expectation to shorten it despite many negotiations to improve it. Samples are analyzed on working days, results of primary markers are available on the day of sample receipt. There are two IEM laboratories for NBS, Prague center serves the western part of Czechia (approx. 60,000-75,000 births/year) while Olomouc serves the eastern part (approx. 25,000-30,000 births/year) depending on the birth rate (in 2023 the birth rate dropped to ~90,000 newborns/year).
UK	Dried Blood Spot

Das Screening der Neugeborenen auf HCY erfolgt in diesen Ländern anhand der Trockenblutkarten.

⁶ Which material do you use for the test in NBS: dried blood spot, fresh blood or urine?

3.1.3 HCY: Markermetabolite und Grenzwerte (cut-off-Werte)

Land	Frage: Welche Markermetabolite (z. B. Homocystein, Met/Phe, C3) werden in Blut oder Urin getestet und welche Cut-off-Werte sind angegeben? ⁷
Irland	Homocysteine, ratio Met/Phe Met (COV 34 µmol/L) is marker for HCU on samples taken at 72-120 hrs.) and MET/PHE ratio 0.75
Tschechische Republik	Merged questions: Which marker metabolites (e.g. homocysteine, C3, ratio C3/Acetylcarnitine, ratio Met/Phe) do you test for? What cut-off values are used? What does the screening algorithm look like (first-tier, second-tier)? The 2 laboratories are using different approaches (Prague uses butylation, Olomouc does not derivatize), the actual cut-offs may differ. The cut-off in our laboratory were typically derived from distribution in the Czech neonatal population with determining the decision limit using data from Region 4 Stork (R4S) at Mayo (the decision limit is set to detect >95% of true cases while minimizing the false positive rate). In addition, we adjusted the decision limits as shown in Keller et al, JIMD, 2019. [9] Here is the information for the Prague center as of 2024: • pilot for B12 deficiency: samples with primary markers C3>3.8 µmol/L OR C3/C2 >0.3 OR Met <7 µmol/L OR C3/Met >0.45 are subjected to second tier MMA analysis (-5% of samples), second tier MMA cut-off is >2.5 µmol/L • CBS deficiency: abnormal primary markers Met>33 µmol/L OR Met/Phe >0.58 (-0.3% of samples) lead to second tier analysis of tHcy, cut off for tHcy is >12 µmol/L • RMD: if primary markers Met <7 µmol/L OR Met/Phe <0.154 are detected (-0.5% of samples), second tier marker tHcy is evaluated (cut-off >12 µmol/L), if tHcy>12 µmol/L- tertiary marker for B12 deficiency (MMA) is analyzed with a cut-off of >2.5 µmol/L
UK	Met followed by THcys where Met is elevated

Als Markermetabolite für das Screenen auf HCY werden die Aminosäuren Homocystein (Hcy), Methionin (Met) und Phenylalanin (Phe) genannt, wobei das Verhältnis von Met zu Phe relevant ist.

In den UK erfolgt bei erhöhten Werten für Met eine Bestimmung des Gesamt-Homocysteins (tHcy). Bei Cut-off-Werten von Met≥50 µmol/L und tHcy≥15µmol/L besteht der Verdacht auf HCY [13].

⁷ Which marker metabolites (e.g. homocysteine, C3, ratio C3/Acetylcarnitine, ratio Met/Phe) do you test for? What cut-off values are used?

Als cut-off-Werte für Met werden in Irland 34 µmol/L und in der Tschechischen Republik Met > 33 µmol/L angegeben, bei einem Met/Phe Verhältnis von 0,75 respektive Met/Phe > 0,58.

Für das Screening auf RMD werden in der Tschechischen Republik ebenfalls die Aminosäuren Met und Phe bzw. das Verhältnis Met/Phe bestimmt. Als Marker im 2nd tier dient das Gesamt Homocystein und im 3rd tier Methylmalonsäure (cut-off of > 2.5 µmol/L), über das ein Vitamin B12-Mangel analysiert wird.

Im noch laufenden Pilotprojekt zum Screenen auf Vitamin B12-Mangel werden die Markermetabolite C3, C2 bzw. C3/C2, Met bzw. C3/Met im 1st tier verwendet. Im 2nd tier wird anschließend die Methylmalonsäure (cut-off of > 2.5 µmol/L) bestimmt.

3.1.4 HCY: Screeningalgorithmus

Land	Frage: Wie sieht der Screeningsalgorithmus aus (First-Tier, Second-Tier)? ⁸
Irland	2 nd tier is plasma total homocysteine if MET > 55 or DBS THCY if met > 34 but < 54
Tschechische Republik	Merged questions: siehe Antwort im Abschnitt 3.1.3
UK	see attached - also contains links to referral, confirmation and treatment guidelines. ([2,13])

In den drei aufgeführten Ländern erfolgt bei Überschreiten des cut-off-Wertes für Met eine 2nd tier-Analyse auf Gesamt-Homocystein⁹.

In Abbildung 1 ist der Screening-Algorithmus auf HCY in UK grafisch dargestellt [13]. Das weitere Vorgehen bei Verdacht auf HCY findet sich im Anhang (Auszug aus den HCU Clinical Management Guidelines [2]).

⁸ What does the screening algorithm look like (first-tier, second-tier)?

⁹ Angabe für UK aus Keller et al. (2019) [9]

Figure 12. HCU newborn screening protocol

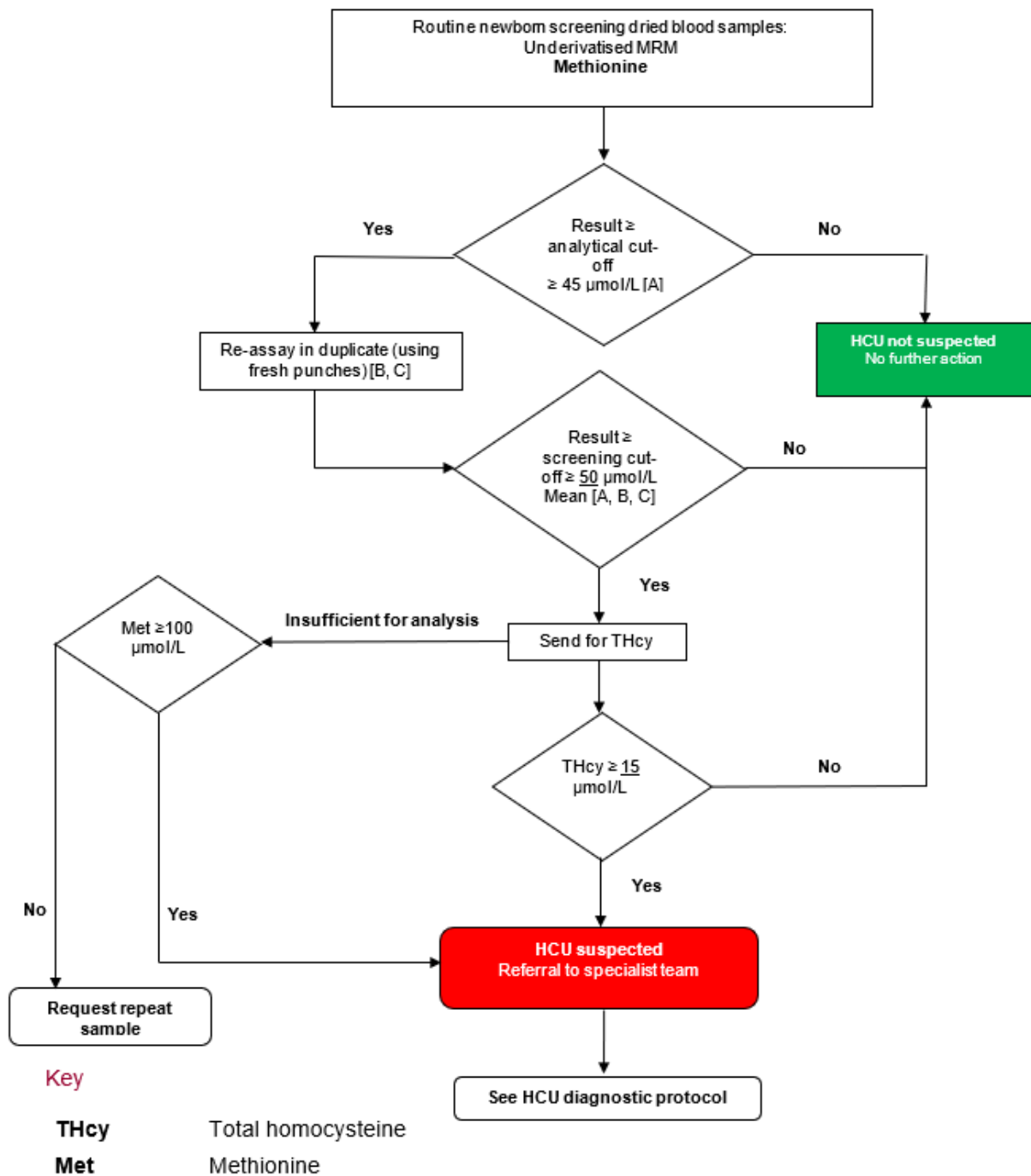


Abbildung 1: UK: Screening Algorithmus für HCY [13]

3.1.5 HCY: Untersuchungsmethode

Land	Frage: Wie wird untersucht: z. B. analytisch mit Tandem-Massenspektrometrie? ¹⁰
Irland	MSMS underivatized using neobase2 kit
Tschechische Republik	Primary markers for this group of disorders (Met, Phe, C3, C2) are determined with other amino acids and acylcarnitines by FIA-MS/MS following butylation (Chromsystems kit), second tier markers (tHcy and MMA) are determined by LC-MS/MS analysis using in-house methods.
UK	Mass Spec for Met

Die Analyse erfolgt jeweils mit Tandemmassenspektrometrie, ggf. unter Nutzung von Analysekits.

3.1.6 HCY: Evidenz / Evidenzlevel und Grund für die Aufnahme in das NBS

Land	Frage: a) Ist in diesem Zusammenhang bekannt, ob Evidenz für den Nutzen des Screenings vorliegt, und wenn ja auf welchem Evidenzniveau? ¹¹ b) Und wenn nein, auf welcher Grundlage wurde Länder die jeweilige Entscheidung für das Screening getroffen? ¹²
Irland	k. A.
Tschechische Republik	Merged questions: What is the reason or the evidence that lead to implementation of newborn screening for Vitamin B12 deficiency, HCY, PA and/or MMA? E.g. diagnostic accuracy, technical development, etc.? Please describe the evidence base/level of evidence for the decision to begin screening newborns for Vitamin B12 deficiency, HCY, PA and/or MMA. If not all target conditions (Vitamin B12 deficiency, HCY, PA and/or MMA) are screened for, please explain how the selection was made. Expansion/adjustment of the national NBS program is typically done in several steps: 1. pilot phase, supported by grants from the Czech Health Research Council (in 2013-2015 grant we evaluated 20 conditions to be included) 2. evaluation of pilot phase and recommendation by the team of the PI (we recommended 5 out of 20 conditions considered) 3. approval of the recommended conditions by the Advisory Board of the Minister of Health on Rare Disorders (includes patient representatives) 4. negotiation with payers on the cost of screening and therapy

¹⁰ How is the analysis carried out: e.g. analytically with tandem mass spectrometry? Other technologies?

¹¹ What is the reason or the evidence that lead to implementation of newborn screening for Vitamin B12 deficiency, HCY, PA and/or MMA? E.g. diagnostic accuracy, technical development, etc.?

¹² Please describe the evidence base/level of evidence for the decision to begin screening newborns for Vitamin B12 deficiency, HCY, PA and/or MMA.

Land	Fortsetzung: Evidenz und Grund für die Aufnahme in das NBS
Tschechische Republik	5. if needed, new reimbursement code for specific laboratory procedure has to be approved by the ministerial committee 6. publication of the methodological recommendation in the Bulletin of the Ministry of Health 7. implementation in practice 8. annual evaluation of the NBS program by the Coordination Center for Laboratory NBS with a report to the Ministry of Health Specific comments on individual disorders are shown below: • vitamin B12 deficiency: this is an ongoing pilot program for Prague region; the rationale for this pilot is a) experience of our center with severe infantile vitamin B12 deficiency (typically due to unrecognized vitamin B12 deficiency in their mothers) with profound clinical consequences mimicking inherited metabolic disorders, b) rather high frequency of the condition in studies from other EU countries including Germany, c) good clinical response to an inexpensive therapy in early detected cases, d) secondary benefit for the mothers with as yet unrecognized atrophic gastritis or autoimmune gastritis, who need life-long monitoring and B12 supplementation. The present rate of abnormal samples undergoing second tier MMA and Decision on whether to include neonatal vitamin B12 deficiency can be expected after the evaluation of the pilot phase, probably in 2026. • MMA (mutase, cblA, cblB)/PA: these conditions were considered in the pilot 2013-2015, however, several factors spoke against including them into expanded NBS: a) high rate of elevated C3 related primary markers (~5%) during the pilot phase with a high demand for second tier MMA, b) insufficient instrumentation time for the daily urgent LC-MS/MS second tier MMA analyses, and c) long transit time in transport with results typically available only at 5-6 days post partum, when most cases are expected to be clinically manifest, d) unconvincing evidence from the literature on the long term outcome in MMA and PA. In the final evaluation, MMA and PA were not included in the NBS program • HCU (classical CBS deficiency, pyridoxine non-responsive form): since the pyridoxine responsive forms of CBS deficiency can be missed by NBS due to rather small elevation of Met, the target condition is the non-responsive form; the rationale was a) severe clinical condition, b) efficacy of NBS and early treatment in preventing many clinical sequelae reported in the literature,

Land	Fortsetzung: Evidenz und Grund für die Aufnahme in das NBS
Tschechische Republik	c) low frequency of elevated Met and/or Met/Phe requiring second tier tHcy (non-urgent, done once a week). This condition was recommended for expansion. Do you also screen for remethylation disorder (RMD)?¹³ Yes, we screen for RMD, the target condition is severe MTHFR deficiency, while cblE, cblG, cblD-HHC variant, combined cobalamin defects and severe neonatal B12 deficiency are secondary targets, the algorithm and results are shown above.
UK	We performed a one year study for five conditions including HCU in six laboratories, 400k babies and used the results together with literature survey to inform a decision by our National Screening Committee

In UK wurde auf Basis einer Studie und eines Literaturreviews HCY in das NBS aufgenommen. Auf Nachfrage wurde mitgeteilt, dass es sich um eine unveröffentlichte Studie handelt. Weitere Informationen hierzu liegen nicht vor.

Das Vorgehen zur Aufnahme einer neuen Zielerkrankung in das NBS der Tschechischen Republik wird ausführlich dargestellt. Die Gründe, die zur Aufnahme der klassischen HCY geführt haben, waren u. a. Schwere der Erkrankung, Verhinderung von Folgen der Erkrankung und einfache Möglichkeit der Bestimmung über 2nd tier Verfahren.

3.1.7 Grund für die Nicht-Aufnahme von MMA, PA und Vitamin B12-Mangel in das NBS

Land	Frage: Wenn nur auf eine oder mehrere aber nicht alle Zielerkrankungen gescreent wird, warum wurde da kein Screening eingeführt? ¹⁴
Irland	k. A.
Tschechische Republik	Siehe Angaben in 3.1.6
UK	We only assessed HCU

Die Gründe für eine Nicht-Aufnahme von MMA und PA in das NBS wurden nur aus der Tschechischen Republik angegeben (siehe Abschnitt 3.1.6).

Für die Länder Irland und UK finden sich keine weiteren Informationen.

¹³ Diese Frage wurde zusätzlich nur den Kontaktpersonen in der Tschechischen Republik, Österreich, Italien und Spanien gestellt. Von Italien und Spanien liegen keine Antworten vor.

¹⁴ If not all target conditions (Vitamin B12 deficiency, HCY, PA and/or MMA) are screened for, please explain how the selection was made.

3.2 Screening auf Methylmalonazidurie und Propionazidämie

In Belgien (flämischer Teil), Kanada (Maritime Program)¹⁵ und den Niederlanden werden Neugeborene auf MMA und PA gescreent. Im Folgenden finden sich die Antworten dieser Länder jeweils entsprechend der Fragen zusammengestellt.

3.2.1 MMA und PA: Einführung des Screenings

Land	Frage: Wann wurde das Screeningverfahren eingeführt?
Belgien (flämisch)	We currently screen indeed for MMA and PA (start in 2009), but not for B12 deficiencies neither Hcy yet. Screening for Hcy and B12 deficiencies are in our inclusion pipeline for next implementation.
Kanada (The Maritimes)	The Maritime Newborn Screening Service based in Nova Scotia consists of a service provided by the IWK laboratory, department of pathology and laboratory medicine. Prince Edward Island (PEI) and New Brunswick (NB) participate in the Maritime Newborn Screening under contractual arrangements. Methylmalonic Acidemia (MMA): Cobalamin A & B Defects; Methylmalonic Acidemia (MMA): Mutase Deficiency and Propionic Acidemia (PA) were validated and implemented in 2018. Vit 12 Deficiency is not listed as a primary target, of course we pick up way more B12 deficiency cases than the Pa/MMAs. HCY is Not on our current NBS panel, ie it is not a primary target.
Niederlande	We do not screen for Vitamin B12. We started screening for HCY 1-1-2007, put this screening on hold 1-10-2010 and stopped this screening officially 1-4-2016 because the laboratory screening method was not accurate enough. We started screening for PA (target condition is late onset PA since our screening may not be timely enough to detect early onset PA) and MMA on 1-10-2019.

3.2.2 MMA und PA: Untersuchungsmaterial

Land	Frage: Erfolgt die Untersuchung bzgl. der Zielerkrankungen im NBS anhand von Blut (DBS = Trockenblut aus Filterkarten-Stanzling) oder anhand von Urin?
Belgien (flämisch)	DBS
Kanada (The Maritimes)	Dried blood spot (DBS)/Blotters is the sole specimen type for NBS. All others are used for confirmation the diagnosis are considered follow up tests ordered by clinicians/specialized physicians.
Niederlande	Dried blood spot

¹⁵ „The Maritime Newborn Screening Service based in Nova Scotia consists of a service provided by the IWK laboratory, department of pathology and laboratory medicine. Prince Edward Island (PEI) and New Brunswick (NB) participate in the Maritime Newborn Screening under contractual arrangements.“

3.2.3 MMA und PA: Markermetabolite und Grenzwerte (cut-off-Werte)

Land	Frage: Welche Markermetabolite (z. B. Homocystein, Met/Phe, C3) werden in Blut oder Urin getestet und welche Cut-off-Werte sind angegeben?															
Belgien (flämisch)	MMA and PA: C3, C3/C2 B12 def: project to implement Met/Phe (although not very sensitive) Hcy: project to implement Hcy on independent LCMS injection															
Kanada (The Maritimes)	C3, C3/C2 and C3/C0 are used as NBS biomarker Initial punch C3>= 4.00 AND C3/C2 >= 0.20 then we do a duplicate punch using the same blotter, if in average that C3>= 4.00 AND C3/C2>= 0.20 AND C3/C0>= 0.25 → screen positive PA/MMA															
Niederlande	You can find this information here: Afschapdocument versie 30, 1 november 2023 Draaiboek Hielprikscreening (rivm.nl). Download the pdf and look at page 12 and 13.[1] Ergänzt FBMed: aus [1] S. 12 <table><tr><th>Abkürzung</th><th>Zustand</th><th>Marker</th><th>Grenzwert (im Blut)</th><th>Auslegung</th></tr><tr><td>PA</td><td>Propionacidemie</td><td>Stap 1 C3, C3/C2 en C3/C16 Stap 2 MCA MMA^{MB}</td><td>Zie beslisschema PA en MMA* ≥ 2,0 µmol/l <5,0 µmol/l</td><td>Afwijkend Afwijkend Negatief alleen verwijzing als MMA niet afwijkend is</td></tr><tr><td>MMA</td><td>Methylmalonacidemie</td><td>Stap 1 C3, C3/C2 en C3/C16 Stap 2 MMA^{MB}</td><td>Zie beslisschema PA en MMA* ≥ 5,0 µmol/l</td><td>Afwijkend Afwijkend</td></tr></table> MCA = methylcitroenzuur = Methylzitroneensäure, MMA^{MB} = methylmalonzuur (metabool) = Methylmalonsäure, Beslisschema = Entscheidungsbaum	Abkürzung	Zustand	Marker	Grenzwert (im Blut)	Auslegung	PA	Propionacidemie	Stap 1 C3, C3/C2 en C3/C16 Stap 2 MCA MMA ^{MB}	Zie beslisschema PA en MMA* ≥ 2,0 µmol/l <5,0 µmol/l	Afwijkend Afwijkend Negatief alleen verwijzing als MMA niet afwijkend is	MMA	Methylmalonacidemie	Stap 1 C3, C3/C2 en C3/C16 Stap 2 MMA ^{MB}	Zie beslisschema PA en MMA* ≥ 5,0 µmol/l	Afwijkend Afwijkend
Abkürzung	Zustand	Marker	Grenzwert (im Blut)	Auslegung												
PA	Propionacidemie	Stap 1 C3, C3/C2 en C3/C16 Stap 2 MCA MMA ^{MB}	Zie beslisschema PA en MMA* ≥ 2,0 µmol/l <5,0 µmol/l	Afwijkend Afwijkend Negatief alleen verwijzing als MMA niet afwijkend is												
MMA	Methylmalonacidemie	Stap 1 C3, C3/C2 en C3/C16 Stap 2 MMA ^{MB}	Zie beslisschema PA en MMA* ≥ 5,0 µmol/l	Afwijkend Afwijkend												

Für das Screening auf MMA und PA werden als Markermetabolite C3-Carnitin und das Verhältnis aus C3/C2 bestimmt. In Kanada wird das C0 bestimmt.

In den Niederlanden wird zusätzlich auch das Verhältnis aus C3/C16-Carnitin bestimmt.

Zudem wird in den Niederlanden die Konzentrationen von Methylmalonsäure und Methylzitroneensäure berücksichtigt.

3.2.4 MMA und PA: Screeningalgorithmus

Land	Frage: Wie sieht der Screeningalgorithmus aus (First-Tier, Second-Tier)?
Belgien (flämisch)	1 st tier
Kanada (The Maritimes)	So far we have a one -tier screening system

Land	Frage: Wie sieht der Screeningsalgorithmus aus (First-Tier, Second-Tier)?
Niederlande	See the answer to the question above this one. (siehe Abschnitt 3.2.3) Ergänzt FBMed: siehe Abbildung 2: Screening-Algorithmus für MMA und PA aus [1]

In Belgien (flämisch) und Kanada wird ein 1st tier Verfahren umgesetzt.

In den Niederlanden erfolgt das Screenen auf MMA und PA mit einem 2nd tier Verfahren (siehe Abbildung 2).

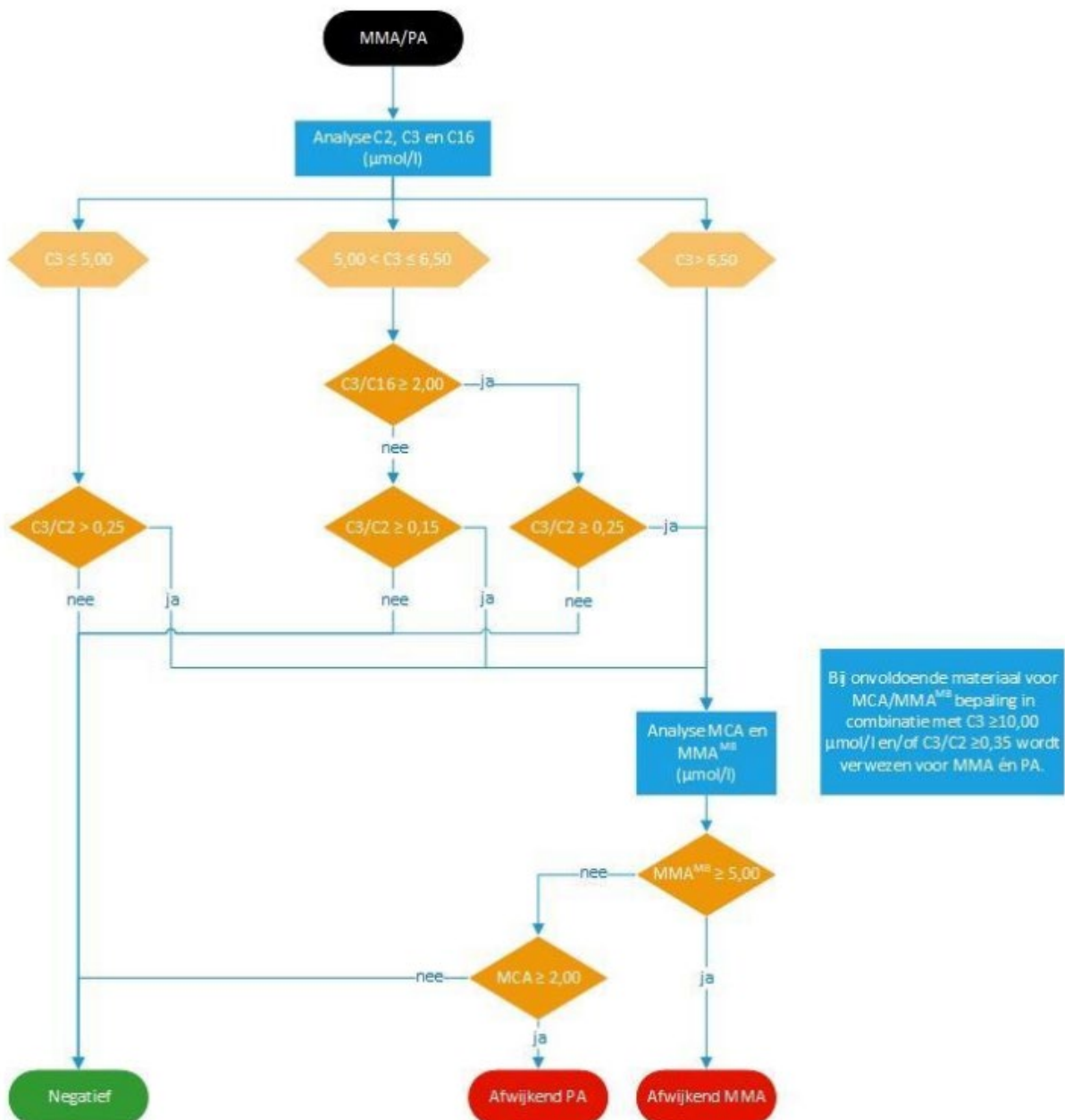


Abbildung 2: Niederlande: Screening Algorithmus für MMA und PA [1]

3.2.5 MMA und PA: Untersuchungsmethode

Land	Frage: Wie wird untersucht: z. B. analytisch mit Tandem-Massenspektrometrie?
Belgien (flämisch)	FIA-MS-MS
Kanada (The Maritimes)	Build with-in the same run on MS/MS technology
Niederlande	MS/MS and LC-MS/MS. For the first tier (MS/MS) we use a commercially available kit (NeoBase2 kit from Revvity with a Waters Xevo TQD instrument) and for the second tier we use a Laboratory Developed Test with the Revvity QSight225 instrument. The second tier test detects MMA and MCA and is based on the method developed at Mayo Clinic (see Turgeon et al, Clinical Chemistry 56:11 1686–1695 (2010)).[19]

Die Analyse erfolgt jeweils mit Tandemmassenspektrometrie, wobei in Belgien dies über eine einfache Flow-Injection Analyse erfolgt. In den Niederlanden werden im 1^{rst} tier und 2nd tier spezielle Analysekits eingesetzt werden. Im 2nd tier wird eine LC-MS/MS durchgeführt.

3.2.6 MMA und PA: Evidenz / Evidenzlevel und Grund für die Aufnahme in das NBS

Land	Frage: a) Ist in diesem Zusammenhang bekannt, ob Evidenz für den Nutzen des Screenings vorliegt, und wenn ja auf welchem Evidenzniveau? b) Und wenn nein, auf welcher Grundlage haben diese Länder die jeweilige Entscheidung für das Screening getroffen?
Belgien (flämisch)	a) Screening for Hcy and B12 deficiencies are in our inclusion pipeline for next implementation. b) k. A.
Kanada (The Maritimes)	a) NBS for PA/MMA was studied and examined by multiple assessing bodies globally, and was recommended by RUSP and Canadian groups. As long as the MS/MS metabolic NBS is available, with urine organic acid profiling and other confirmation tests widely available in local labs, so far our experience has been positive. b) Please see above! So far, there is not enough evidence for us to include HCY and B12 as primary target.
Niederlande	Ergänzt FBMed: die Antworten auf diese beiden Fragen finden sich zusammengefasst mit der nächsten Frage in Abschnitt 3.2.7

Aus Belgien (flämisch) liegen keine weiteren Angaben bzgl. der Aufnahme von MMA und PA in das NBS vor.

Die Aufnahme von MMA und PA in das Screeningpanel von Kanada erfolgte nach eingehender Untersuchung. Zudem wurden die Aufnahme dieser beiden Zielerkrankungen u. a. vom Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) empfohlen.

3.2.7 Grund für die Nicht-Aufnahme von HCY und Vitamin B12 in das NBS

Land	Frage: Wenn nur auf eine oder mehrere aber nicht alle Zielerkrankungen gescreent wird, warum wurde da kein Screening eingeführt?
Belgien (flämisch)	k. A.
Kanada (The Maritimes)	Please see above, this selecting debate requires a committee and based on recommendations in own Country. In Canada, PA/MMA are on the recommendation list, but not B12 and HCY.
Niederlande	For the above 3 questions: The dutch Health council advises the Ministry of Health on which diseases to add to the neonatal screening, on the basis of the available scientific evidence and the criteria of Wilson & Jungner. The advantages of screening should outweigh the disadvantages. The Ministry decides whether or not to add a disease. This is also dependent on amongst others the availability of financial resources. Then the Ministry asks the RIVM to do a feasibility study as to if and how the screening for that disease could be implemented. You can find the advise reports of the Health Council for PA/MMA here: Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen Advies Gezondheidsraad and for HCY here: Neonatale screening Advies Gezondheidsraad [8]. Our implementation plan is attached [3]. All are in dutch. We will start evaluation our screening on PA this autumn; this might lead to changes in the screening algorithm with the aim to reduce the turnaround time of the screening for children with early-onset PA, without causing additional false-positive referrals. Review of our MMA-screening is also planned; in this evaluation the focus will be identification of the conditions detected to date and reaching consensus with the clinicians about which conditions should be the focus of the screening (and if that is possible from a laboratory-technical point of view).

In Belgien ist geplant das NBS auf HCY und Vitamin B12-Mangel aufzunehmen. Das Screening auf HCY soll dabei über LC-MS erfolgen. Vitamin B12-Mangel soll über die Bestimmung des Verhältnisses Met/Phe erfolgen, wobei angemerkt wird, dass die nicht sehr sensitiv ist. Weitere Informationen hierzu liegen nicht vor (siehe Abschnitt 3.2.1, 3.2.3 und 3.2.6).

Für die Aufnahme von HCY und Vitamin B12-Mangel als primäre Zielerkrankung in das NBS liegt in Kanada nicht genügend Evidenz vor (siehe auch Abschnitt 3.2.6).

Das Vorgehen in den Niederlanden zur Aufnahme einer neuen Zielerkrankung wird beschrieben. Dabei werden u. a. vom Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) Machbarkeitsstudien durchgeführt. Das Screening auf PA wird im Herbst dieses Jahres evaluiert und eine Evaluation des Screenings auf MMA ist in Planung. Das Screening auf HCY, das 2007 eingeführt worden war, wurde 2016 aus dem NBS herausgenommen (siehe Abschnitt 3.2.1). Ein Screening auf Vitamin B12-Mangel ist in den Niederlanden nicht geplant.

3.3 Screening auf Homocystinurie, Methylmalonazidurie und Propionazidämie

Es liegen Antworten aus zehn Ländern, in denen Neugeborene auf HCY, MMA und PA gescreent werden, vor. Im Folgenden finden sich die Antworten dieser Länder jeweils entsprechend der Fragen zusammengestellt.

3.3.1 HCY, MMA und PA: Einführung des Screenings

Land	Frage: Wann wurde das Screeningverfahren eingeführt?
Belgien (französisch)	HCY: officially in 1974 PA and MMA: officially in 2014 (but practically already in 2004 when MS/MS arrived) Vitamin B12: not yet but scheduled for 2025.
Dänemark	Screening for MMA and PA was introduced 2002; HCU 2024; we do not screen for B12 def.
Estland	Since January 1, 2014, we have screened all newborns in Estonia for all these diseases. The first year was a pilot project, but since 2015 these diseases/conditions are in the national screening programm.
Finnland	2015
Island	01.01.2008. In the NBS community we are more talking about MATERNAL B12 deficiency as if the mother is deficient the child is B12 deficient as well.
Israel	2009 with the introduction of MSMS expanded NBS.
Neuseeland	We don't screen for B12 deficiency. HCY, PA and MMA were introduced in 2006
Norwegen	CBS (HCY), MMA and PA was introduced in 2012, see attachment [17] where you can read background. We do NOT screen for B12 deficiency, it is only infrequently a spin- of from MMA/PA screening due to same /overlapping biomarkers. However, during autumn 2024 we will also start to screen for remethylation diseases and also secondarily discover some B12 deficiencies, however B12 deficiency is still not a primary screening goal meaning we will be a bit restrictive in the ones we report to avoid too many uncertainties. We have not yet landed the cutoffs for low met and met/phe but will probably use the Heidelberg published algorithm percentile for low met/phe adjusted to our own exact value
Österreich	Das Screening auf HCY, MMA, PA wurden mit der Einführung des erweiterten NGS in Österreich 2002 eingeführt, 2015 wurde zunehmend der VitB12 Mangel als Differentialdiagnose miterfasst. 2017 wurde durch die Einführung der Bestimmung von Homocystein (tHcy) als Second-tier Marker und entsprechender Optimierung der Screening-Algorithmen die Sensitivität für den VitB12 Mangel deutlich erhöht und wird seither als Zielkrankheit geführt.

Land	Frage: Wann wurde das Screeningverfahren eingeführt?
Taiwan	• MSMS to screening for abnormal C3 carnitines since 2002. Initially target disease was MMA. Other 2nd conditions were not excluded. • Initial gel for hypermethioninemia for HCY since 1986. Later also use MSMS for met measurement.

3.3.2 HCY, MMA und PA: Untersuchungsmaterial

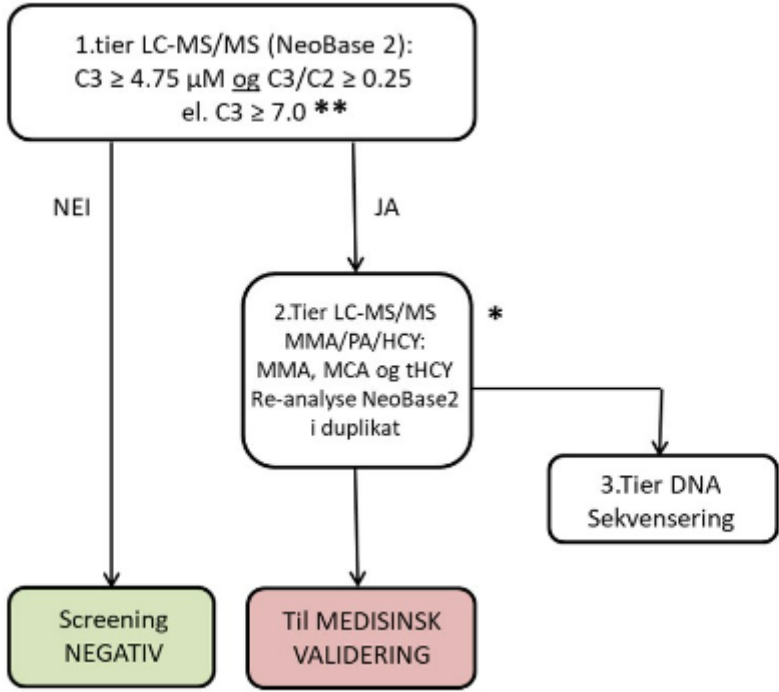
Land	Frage: Erfolgt die Untersuchung bzgl. der Zielerkrankungen im NBS anhand von Blut (DBS = Trockenblut aus Filterkarten-Stanzling) oder anhand von Urin?
Belgien (französisch)	Dried blood spots
Dänemark	Dried blood spot
Estland	We only use dried blood spots.
Finnland	We use dried blood spots for screening analyses. (For confirmatory tests, we use fresh blood and urine.)
Island	Dried blood spot
Israel	Dried blood spot
Neuseeland	DBS
Norwegen	DBS only
Österreich	DBS
Taiwan	DBS

Das Screening der Neugeborenen auf MMA und PA erfolgt in diesen Ländern anhand von Trockenblutkarten. Für die Abklärungsdiagnostik wird ggf. frisches Blut oder Urin verwendet.

3.3.3 HCY, MMA und PA: Markermetabolite und Grenzwerte (cut-off-Werte)

Land	Frage: Welche Markermetabolite (z. B. Homocystein, Met/Phe, C3) werden in Blut oder Urin getestet und welche Cut-off-Werte sind angegeben?
Belgien (französisch)	HCY: currently methionine only but as soon as vitamin B12 will be officially added, we'll have access to homocysteine in first tier test, which is expected to be a more robust biomarker PA and MMA: C3, C3/C0, C3/C2; percentile 99.5 Vitamin B12: total homocystein in first tier (stronger test compared to: low Met; Met/Phe; Met/sum of BCAA followed by second-tier HCY)
Dänemark	For PA/MMA: C3>8,5µmol/l and C3/C2>0,4 and for HCU 1.tier methionin > 32µmol/l, 2.tier homocystinurin >32µmol/l
Estland	We determine C3 (cut-off 5,42 micmol/l), Met (cut-off 4,23-44,3 micmol/l), C0 (cut-off 7,97-55,6micmol/l), C2 (cut-off 6,61-53,8 micmol/l), C16 (cut-off 0,75-6,48 micmol/l), and Phe (cut-off <130 micmol/l) from the

Land	Frage: Welche Markermetabolite (z. B. Homocystein, Met/Phe, C3) werden in Blut oder Urin getestet und welche Cut-off-Werte sind angegeben?
	blood stain to identify potential positive screening results. We certainly also use) ratios like C3/C2 (cut-off 0,18) and C3/C16 (cut-off 1,8) etc.
Finnland	We currently use C3 and C3/C2 ratio as primary markers for PA and MMA screening. (We also have C3/C16, C3/met, and C4/C3 ratios in our system.) For HCY screening, we use methionine and Met/Phe ratio as primary markers . In addition, we use post analytical tools of the CLIR database (Mayo Clinic) as an aid to interpret the results. Cut-offs are always dependent on the method and the instrument used for analysis. We have adjusted our cut-offs when changing the method or instrumentation, and also if needed for other reasons when reviewing our cut-offs.
Island	We do not measure homocysteine from blood spot. Anmerkung FBMed: ein Ausdruck von Massenspektren war beigelegt [6] <u>Auf Nachfrage FBMed:</u> We are using the derivatized non-kit method and we have similar cutoff for C3 which is 4,5, but with elevated C3 levels we ask CLIR. If there is a suspicion we would do a recall as we have not installed 2nd tier methods for elevated C3. Of course we look at the ratios C3/C2>0,2 and C3/C16 >2 (free and total carnitine, C16:1-OH), but CLIR is always the next step in our evaluation (after we have repeated the test of course) to screen for cobalamin disorders in the newborns. In most of the cases maternal B12 deficiency is usually the one which gives the highest calculation and then we can check the mother's (and the newborn's) medical history including lab results. If the maternal B12 def is high we do a recall. To have access to the medical records is in general a very great and valuable tool in the evaluation of the results from the newborn. When we do a recall because of elevated C3 we stress the point that it is because of the mother rather than the newborn who is suspected to have some abnormalities. The purpose of this is of course to soften the psychological blow. But we ask for blood spot and plasma samples from them both. The number of recalls because of elevated C3 is 1-2 per year. The total number of births per year is around 4500.
Israel	normal values (in μM) First tier $14 < \text{Met} < 50$ else second tier for homocysteine: $\text{Hcy} < 12$ (full term) < 15 (NICU) for MMA/PA First tier $\text{C3} < 6$ and $\text{C3}/\text{C0} < 0.4$ and $\text{C3}/\text{C2} < 0.3$ and $\text{C3}/\text{C16} < 2.3$. we are working on a second tier method using column detecting MMA and methylcitrate

Land	Frage: Welche Markermetabolite (z. B. Homocystein, Met/Phe, C3) werden in Blut oder Urin getestet und welche Cut-off-Werte sind angegeben?
Neuseeland	For HCY, if MET, if met>40 umol/L, and met/phe≥0.9, we do a second tier total homocysteine in the bloodspot. If tHCY≥15 it is considered positive and referred to the metabolic service. If MET<40 or MET/PHE<0.9 when met≥40, then a normal screen is reported. For PA/MMA, if C3≥5 umol/L and C3/C2 ratio≥0.20 and C3/C0≥0.50 we refer direct to the metabolic service For PA/MMA, if C3≥4 umol/L and C3/C2 ratio≥0.20 and C3/C0≥0.30 we consider it borderline and ask for a repeat sample collection. If either ratio is normal when C3≥4 then it is considered a normal screen for all samples.
Norwegen	For the primary markers for all our diseases you can refer to the publication attached from 2020 [17]. We use homocysteine as second tier for CBS deficiency/HCY and a joined 2. Tier method (homocysteine, methylmalonic acid and methylcitric acid) for increased C3 and/or C3/C2. We also use DNA as 3rd tier in the DBS for most conditions but we don't await the DNA result before reporting due to the urgency of MMA/PA: In the algorithm below: The word "og" means "and"  <pre> graph TD A["1.tier LC-MS/MS (NeoBase 2): C3 ≥ 4.75 µM og C3/C2 ≥ 0.25 el. C3 ≥ 7.0 **"] -- NEI --> B["Screening NEGATIV"] A -- JA --> C["2.Tier LC-MS/MS MMA/PA/HCY: MMA, MCA og tHCY Re-analyse NeoBase2 i duplikat"] C --> D["3.Tier DNA Sekvensering"] C --> E["Til MEDISINSK VALIDERING"] </pre>
Österreich	C3, C3/C2, C3/C16, C3/Met, C3/C0; Met, Met/Phe (unterer und oberer Cutoff); tHCy als second tier Test. Detaillierte Cutoffs und Entscheidungskriterien sind laborspezifisch und veränderlich und geben wir daher nicht öffentlich bekannt.

Land	Frage: Welche Markermetabolite (z. B. Homocystein, Met/Phe, C3) werden in Blut oder Urin getestet und welche Cut-off-Werte sind angegeben?
Taiwan	• For HCY, we use met as the primary markers. For those with abnormal met, we will recall the baby for a fresh blood HCY confirmation. • For MMA, PA, we use C3 as well as C3/C2 as the primary markers. For babies with high C3 and high C3/C2, we recall the baby back for biochemical and urine analysis. For babies with high C3 but normal C3/C2, or borderline high C3, we use the original DBS and check MMA/PA as the 2nd tier test. • We also send samples with low met to MMA/PA 2nd tier test, under the spectrum of MMA (Cbl C deficiency). • For babies with positive MMA/PA, we call the baby back to check both the baby and the mother for the etiology. <u>Auf Nachfrage FBMed:</u> The cutoff for met , high and low, as 46.6/ 10 The cutoff for MMA: 1st tier: C3- 8.8: and C3/C2- 0.26 → refer for a confirmation immediately Cutoff for 2nd tier: C3 4.74→ measure MMA levels and check if PA exist → if MMA >1, refer for a confirmation; if PA +, refer for a confirmation

Zum Screenen auf die Zielerkrankungen HCY, MMA und PA werden folgende Markermetabolite bzw. Verhältnisse davon bestimmt:

- C0, C2, C3, C16,
- C3/C0, C3/C2, C4/C3, C3/C16, C3/Met, C3/C0;
- Homocystein, Met und Met/Phe.

In Island erfolgt das Screenen von HCY über Met (siehe Abschnitt 3.37)

Dabei werden 1st tier und 2nd tier Verfahren umgesetzt.

3.3.4 HCY, MMA und PA: Screeningalgorithmus

Land	Frage: Wie sieht der Screeningsalgorithmus aus (First-Tier, Second-Tier)?
Belgien (französisch)	An option is to perform HCY in second tier when the above markers are abnormal but first tier homocysteine is expected to be better
Dänemark	See above
Estland	Algorithms for screening are different in different conditions, but if we see an increase in C3, we definitely look at C3/C2 and C3/C16 ratios. If the increase in C3 is more than 2x, we call the child out and determine the value of organic acids from the urine and homocysteine, vitamin B12, folate and holotranscobalamin from the blood.
Finnland	The commonly used primary markers mentioned above are relatively non-specific for screening for these diseases. Therefore, most laboratories use more specific and sensitive 2nd-tier tests. We are currently setting up a second-tier test, hopefully we will get it implemented this fall. It includes

Land	Frage: Wie sieht der Screeningsalgorithmus aus (First-Tier, Second-Tier)?
	methylocitrate, methylmalonic acid and homocysteine. This is a very typically used 2nd-tier test for these diseases.
Island	Elevated C3 is a crucial marker and the C3/C2 and C3/C16 ratios. In addition for further analysis and to get an estimate about the severity of the elevated analytes we are using the CLIR algorithm (see: https://www.google.com/search?q=clir+mayo+clinic&rlz=1C1GCEB_enIS899IS899&oq=CLIR+mayo&aqs=chrome.1.69i57j0i22i30j0i512i546l3j69i60j69i65j69i60.10625j0j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8 (Anmerkung FBMed: Quelle der Mayo Clinic zu den Collaborative Laboratory Integrated Reports (CLIR) nicht nutzbar, da Login erforderlich) We are not doing 2nd tier testing so if we are in doubt we ask for a second sample both from the mother and the child. (We have access to the mother's medical records and labresults, which we check prior to do a recall). When we ask for a 2nd sample we "soften the psychological blow" by stressing that we are rather checking the mother and confirming that the newborn OK.
Israel	k. A.
Neuseeland	As above
Norwegen	See above
Österreich	<i>Siehe Abschnitt 3.3.3 (zusammen mit der anderen Frage beantwortet)</i>
Taiwan	Briefly explained as above

Ein ‚einfacher‘ Screeningalgorithmus auf diese Zielerkrankungen wurde von den aufgeführten Ländern nicht angegeben. Der Screeningalgorithmus ist jeweils abhängig von der Zielerkrankung, auf die untersucht wird. (Zitat Estland). "Algorithms for screening are different in different conditions".

In Island stehen zudem die medizinischen Akten der Mütter ggf. für einen Abgleich bzw. für weitere Untersuchungen zur Verfügung.

3.3.5 HCY, MMA und PA: Untersuchungsmethode

Land	Frage: Wie wird untersucht: z. B. analytisch mit Tandem-Massenspektrometrie?
Belgien (französisch)	FIA-MS/MS; we did not succeed technically to multiplex acylcarnitines, amino acids, SUAC and homocysteine together. Instead, we developed one sample preparation for amino acids and acylcarnitines and another for SUAC + homocysteine in first tier (even if other teams claimed that everything could be multiplexed)[12] Another advantage of homocysteine in first tier: secondary findings of treatable disorders such as MTHFR, CUBN, AMN, HIF etc deficiencies
Dänemark	Tandem-MS
Estland	We use tandem mass spectrometry.

Land	Frage: Wie wird untersucht: z. B. analytisch mit Tandem-Massenspektrometrie?
Finnland	Screening analyses for PA, MMA and HCY are performed by tandem mass spectrometry (MS/MS). 2nd tier test require LC-MS/MS (combination of liquid chromatography and tandem mass spectrometry).
Island	Tandem Mass Spectrometry
Israel	tandem mass spectrometry
Neuseeland	Tandem mass spectrometry
Norwegen	Yes tandem mass for both first and second tier test + 3rd tier DNA in the same screening card (Sanger, panel, genome depending on gene involved)
Österreich	Ja, TMS.
Taiwan	Tandem mass

Die Analysen erfolgen jeweils mit Tandemmassenspektrometrie, wobei in Finnland im 2nd tier Verfahren eine LC-MS/MS durchgeführt wird. In Norwegen erfolgt im 3rd tier eine genetische Testung.

3.3.6 HCY, MMA und PA: Evidenz / Evidenzlevel und Grund für die Aufnahme in das NBS

Land	Frage: a) Ist in diesem Zusammenhang bekannt, ob Evidenz für den Nutzen des Screenings vorliegt, und wenn ja auf welchem Evidenzniveau? b) Und wenn nein, auf welcher Grundlage haben diese Länder die jeweilige Entscheidung für das Screening getroffen?
Belgien (französisch)	a) Vitamin B12 deficiency is easy to treat and could lead to neurological impairment. Since on can multiplex the test with other techniques already implemented in MS/MS it is quite cheap as well. Additionally, the incidence in Europe seems to be quite high b) Treatability, better clinical outcome if the clinical management is started early, fewer diagnosis odysseys
Dänemark	a) From 2002 to 2009 MMA/PA screening was run as pilot-study and after that they were included in routine screening after a thorough survey of a number of diseases, incl MMA/PA see report (though in Danish!): https://www.sst.dk/da/udgivelser/2008/Biokemisk-screening-for-medfoedt-sygdom-hos-nyfoedte [16] b) See above.
Estland	a) In 2014, when we started our pilot project, we had a considerable number of newborns who we diagnosed with low b12 levels already in the first week of life. Here is also the reference of our article: doi: 10.1016/j.ymgmr.2017.11.002. eCollection 2018 Jun.[14] So this sort of continuation of screening was the natural course of things. b) Our team rather continues to have a discussion about how to make screening testing more effective. Based on the aforementioned article,

Land	Frage: a) Ist in diesem Zusammenhang bekannt, ob Evidenz für den Nutzen des Screenings vorliegt, und wenn ja auf welchem Evidenzniveau? b) Und wenn nein, auf welcher Grundlage haben diese Länder die jeweilige Entscheidung für das Screening getroffen?
	we currently do not see an opportunity to remove these diseases/conditions from our screening program.
Finnland	a) I think you could say technical development. Expanded DBS NBS in general was introduced in Finland for the first time in 2015. As the MS/MS method introduced had the potential to screen for several dozen diseases in a single analysis, it was decided to include in the screening panel those ones that were thought to have potential benefit from early diagnosis and treatment based on the evidence available at the time. For most of these rare diseases (such as MMA and PA), there wasn't even accurate data on the incidence in Finland, so it was decided to collect and evaluate the screening results when sufficient data were available. We are currently working on collecting the results for evaluation. b) I cannot give you any more precise answer than the explanation above.
Island	I would look at the international literature for an answer.
Israel	The clinical need already existed, we adopted the published technical method with diagnostic accuracy adjusting for our own cutoffs
Neuseeland	a) The C3 disorders were introduced at the time of the introduction of expanded screening for amino acid breakdown disorders. All were added on the basis of clinical advice and experience. b) As above.
Norwegen	I cannot answer fully here as I started working here in 2012 at the start of the expansion Prior to 2012 when CBS-HCY, MMA/PA was implemented, a working group made argumentation to the health authorities (metabolic physicians, patient repr, ethicist, geneticist to name some of the representatives) for the screening disorders that they deemed useful (n= 19 new conditions in 2012). At that time it was not known as much as we do today that PA mostly do not change prognosis due to screening, presents often before screening results, and the same for MMA, but MMA has a wider spectrum and it has been shown in recent publications that overall prognosis is improved for also the classical MMAs by NBS, and I guess Norway also was influenced by the Swedish expanding screening that started 18 months earlier for the inclusion of disorders even if it is not 100% overlap.. In a country like Norway (large geographic area with relatively few people), to screen for MMA/PA also gives us a good overview of the patients which is of value in itself when new treatment hopefully arrive (mRNA/gene therapy). CBS Homocystinurias: good evidence in literature from Ireland that it helps greatly to find patients early and treat them, however like most countries we miss the pyridoxine responsive ones so we are thinking of lowering the

Land	Frage: a) Ist in diesem Zusammenhang bekannt, ob Evidenz für den Nutzen des Screenings vorliegt, und wenn ja auf welchem Evidenzniveau? b) Und wenn nein, auf welcher Grundlage haben diese Länder die jeweilige Entscheidung für das Screening getroffen?
	met/phe ratio more than today(see publication) [17], again following the publications from Heidelberg
Österreich	Für MMA, PA, HCY lagen als Core-Conditions des US-amerikanischen RUSP sowie nicht zuletzt von NGS Heidelberg, an das das Österreichische Screening traditionell stark angelehnt war, ausreichend Daten und Erfahrungswerte als Basis vor. Für den VitB12 Mangel ist das Evidenzniveau für den populationsbezogenen Nutzen auf Grund der uneinheitlichen Definition des Mangels sowie (aus ethischen Gründen) fehlender Studien mit unbehandelten Kontrollgruppen sehr niedrig. Der individuelle Nutzen für die gefundenen Kinder ist statistisch schwer festzumachen jedoch in der klinischen Erfahrung unbestreitbar. Dies war die Grundlage für die Entscheidung, auf den VitB12 Mangel aktiv zu screenen und dieses Screening zu optimieren anstatt diesen nur als Differentialdiagnose zu bezeichnen. Eine rezente Publikation von Mütze et.al in „Pediatrics“ [10] zeigt durch einen Vergleich großer gescreenter und nicht gescreenter Populationen den Nutzen auf.
Taiwan	• Officially, screen for HCY, PA, MMA are endorsed by the government, after expert reviews and committee approval, regarding the incidence, accuracy of the assay, treatment availability, and the clinical outcomes. • Cbl C deficiency is also included under the 2nd condition of MMA screening. The evidence came from our NBS programs pilot study results, patients outcomes from the follow-up program associated with NBS programs, as well as literature reviews.

3.3.7 Grund für die Nicht-Aufnahme von Vitamin B12 in das NBS

Land	Frage: Wenn nur auf eine oder mehrere aber nicht alle Zielerkrankungen gescreent wird, warum wurde da kein Screening eingeführt?
Dänemark	B12 screening has never been considered
Estland	We screened all those conditions.
Finnland	k. A.
Island	Please note that the question is not very accurate as we screen for HCY by measuring methionine, but HCY can get elevated because of B12 and folate deficiency. As a result of B12 deficiency C3 can also get elevated and you need to do further analysis/differential diagnosis. The selection was made on the basis that there is an international consensus to screen for these diseases.

Israel	k. A.
Neuseeland	NZ and Australia have recently reviewed our screening panels and agreed that B12 deficiency is an incidental finding not a target condition
Norwegen	Explained above (siehe Abschnitt 3.3.6)
Taiwan	Congenital Vit B12 deficiency is classified under MMA category. Acquired B12 deficiency is not mentioned.

In Estland und Österreich wird im NBS auf Vitamin B12-Mangel gescreent.

3.4 Screening auf Vitamin B12-Mangel

In der Tschechischen Republik läuft derzeit eine Pilotstudie zum NBS auf Vitamin B12-Mangel, die Ende 2025 abgeschlossen werden soll. Derzeit werden über das Screening auf Remethylierungsstörungen (RMD) bereits Neugeborene mit Vitamin B12-Mangel anhand erhöhter Werte an Methylmalonsäure entdeckt, wobei der Vitamin B12-Mangel dabei nicht die eigentliche Zielerkrankung darstellt (siehe Abschnitt 3.1.1).

Ein Screening der Neugeborenen auf RMD als primäre Zielerkrankung soll ab Herbst 2024 in Norwegen umgesetzt werden. Im Rahmen dieses Screenings ist eine Entdeckung von Neugeborenen mit Vitamin B12-Mangel als sekundäres Ziel / über Differentialdiagnostik wahrscheinlich.

In Belgien (flämisch) und Belgien (französisch) ist eine Aufnahme des Screenings auf Vitamin B12-Mangel in Planung (siehe Abschnitt 3.2.1 und 3.3.1). Als ein Grund für die Aufnahme des Vitamin B12-Mangels in das NBS wird die einfache Behandlungsmöglichkeit genannt.

In Kanada (Nova Scotia, Prince Edward Island und New Brunswick) werden Neugeborene mit Vitamin B12-Mangel im Rahmen des NBS auf MMA und PA entdeckt (keine primäre Zielerkrankung; siehe Abschnitt 3.2.1).

In Island erfolgt ein Screening auf Vitamin B12-Mangel über C3 im 1st tier Verfahren. Bei erhöhten C3 Werten werden die medizinischen Unterlagen der Mutter mit ausgewertet und ggf. von Mutter und Kind Blutproben untersucht (siehe Abschnitt 3.2.3).

In Estland werden Neugeborene seit 2014 auf Vitamin B12-Mangel gescreent [14]

In Österreich wird seit 2017 mit THcy als 2nd tier auf Vitamin B12-Mangel gescreent.

4 Zusammenfassung

Die Rückmeldungen der 16 Länder, die auf die Anfrage geantwortet haben, sind im Folgenden kurz zusammengefasst.

- In den Ländern Irland, der Tschechischen Republik und UK werden Neugeborene auf HCY gescreent. Irland startete sein Screening auf diese Zielerkrankung bereits im Jahr 1971.
- In den Ländern Belgien (flämisch), Kanada (Maritime Program) und den Niederlande werden Neugeborene auf MMA und PA als primäre Zielerkrankung gescreent. Belgien (flämisch) startete 2009 mit dem NBS auf MMA und PA.
- In Belgien (französisch), Dänemark, Estland, Finnland, Island, Israel, Neuseeland, Norwegen, Österreich und Taiwan werden Neugeborene auf HCY, MMA und PA gescreent. In Belgien (französisch) wurde bereits im Jahr 1974 auf HCY gescreent. MMA und PA wurden offiziell erst 40 Jahre später in das NBS in Belgien (französisch) aufgenommen. In Dänemark und Österreich wurden MMA und PA im Jahr 2002 aufgenommen, wobei in Österreich in dem Jahr auch das Screenen auf HCY mit eingeschlossen wurde. In Dänemark wird seit 2024 auf HCY gescreent.
- Auf Remethylierungsstörungen (RMD) wird zudem in der Tschechischen Republik und in Österreich gescreent. Norwegen plant ab Herbst 2024 ein Screening auf RMD, wobei im Rahmen der Differentialdiagnostik die Entdeckung von Neugeborenen mit Vitamin B12-Mangel erwartet wird.
- Als Untersuchungsmaterial werden im NBS Trockenblutkarten verwendet. In der Abklärungsdiagnostik wird ggf. Urin untersucht.
- Die Untersuchung erfolgt über Tandemmassenspektrometrie (FIA-MS/MS, LC-MS/MS).
- Folgende Markermetabolite werden bestimmt:
 - HCY (CBS): Met, Met/Phe, THcy
 - MMA und PA: C3, C3/C2, C3/C0, C3/C16, Methylmalonsäure und für PA zusätzlich in den Niederlanden und Israel Methylzitat
 - RMD (MTHFR) Met, Met/Phe, THcy, Methylmalonsäure
 - Vitamin B12-Mangel: C3, C3/C2, Met, C3/Met, Methylmalonsäure, Met/Phe¹⁶
- Bzgl. der Screeningalgorithmen kommen 1st tier, 2nd tier und auch 3rd tier Verfahren zum Einsatz.
- Das Vorgehen bzgl. der Aufnahme einer dieser Zielerkrankungen in das NBS ist ausführlich für die Tschechische Republik, die Niederlande und Dänemark dargestellt. Kanada hat sich zusätzlich an dem Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) und Norwegen an Irland bzgl. des Screenens auf HCY orientiert.
- In einigen Ländern erfolgte die Implementation des Screenings auf eine dieser Zielerkrankungen nach Durchführung von Pilotstudien (Tschechische Republik, UK, Dänemark, Taiwan, Estland).
- In den Niederlanden wird die Einführung von neuen Zielerkrankungen in das NBS evaluiert. HCY wurde wieder aus dem Screeningpanel herausgenommen.
- In Österreich wird seit 2017 mit THcy als 2nd tier auf Vitamin B12-Mangel gescreent.
- Über ein Screening auf RMD oder MMA werden auch Neugeborene mit Vitamin B 12-Mangel im Rahmen der Differentialdiagnostik entdeckt (secondary target condition).
- Die Aufnahme eines Screenings auf Vitamin B12-Mangel ist in Belgien (flämisch) geplant und wird in Belgien (französisch) für 2025 vorgesehen. In der Tschechischen Republik läuft bis Ende 2025 eine entsprechende Studie.

¹⁶ Siehe Abschnitt 3.2.3: Belgien (flämisch). Einführung Met/Phe: nicht sehr sensitiv

5 Fazit

Die Screeningprogramme der Länder, die auf die Fragen der AG KiRL geantwortet haben, sind sehr heterogen: sowohl vom Umfang (HCY, MMA, PA und/oder Vitamin B12-Mangel) als auch von den untersuchten Markermetaboliten und Screeningalgorithmen.

Die Stoffwechselwege dieser Erkrankungen sind teilweise eng miteinander verflochten, so dass für weitere Überlegungen bzgl. eines Screenings auf eine oder mehrere neue Zielerkrankungen geklärt werden sollte, auf welche Erkrankungen die Neugeborenen gescreent werden sollten.

Auf Basis der vorliegenden Antworten zeigt sich, dass beim Screening auf die primären Zielerkrankungen MMA /PA bzw. RMD oder HCY die gleichen Markermetabolite, die für ein Screening auf Vitamin B12-Mangel betrachtet werden müssten, relevant sind.

Neugeborene mit Vitamin B12-Mangel wurden beim Screening auf MMA /PA oder RMD über die Differentialdiagnostik entdeckt, so dass der Vitamin B12-Mangel als sekundäres Target fungierte.

Ein alleiniges Screening auf Vitamin B12-Mangel – ohne Screening auf die anderen Organoazidopathien – wird in den aufgeführten Ländern nicht umgesetzt und scheint angesichts gleicher Markermetabolite nicht sinnvoll.

Referenzen

1. **Bouva M, Dingemanse P, Voorhoeve E.** Afkapgrenzen en beslissingscriteria neonatale screening, versie 30 [online]. Dokument ID: GZB-I-1015. Bilthoven (NED): Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2023. [Zugriff: 28.08.2024]. URL: https://draaiboekhielprikscreening.rivm.nl/sites/default/files/2023-10/Afkapgrenzendocument_versie%2030.pdf.
2. **British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG).** HCU clinical management guidelines; v1.2 [online]. Last update: 01.2017. Cambridge (GBR): BIMDG; 2017. [Zugriff: 16.08.2024]. URL: https://www.bimdg.org.uk/store/enbs//HCU_clinical_management_guidelines_v12_Jan_2017_105750_25042017.pdf.
3. **Dekkers E, van Gorp A.** Implementatieplan voor uitbreiding van de neonatale hieprikscreening met propion acidemie (PA) en methylmalon acidemie (MMA) per 1 oktober 2019 [unveröffentlicht]. 2019.
4. **Department of Pediatrics and IEM, Coordination Center for Laboratory Neonatal Screening (VFN).** Questions from the Federal Joint Committee (G-BA) on Czech NBS scheme [E-mail correspondence]. 07.08.2024.
5. **Filière de Santé Maladies Rares G2M.** Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS): Homocystinurie par déficit en cytathionine-bêta-synthase (CBS) [online]. Saint Denis (FRA): Haute Autorité de Santé; 2022. [Zugriff: 30.08.2024]. URL: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/pnds_homocystinurie_pnds_vf.pdf.
6. **Franzson L.** Massenspektren. Reykjavik (ISL): Landspítali University Hospital, Department of Genetics and Molecular Medicine; 2024.
7. **Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mutze U, et al.** Newborn screening for vitamin B(12) deficiency in Germany: strategies, results, and public health implications. J Pediatr 2020;216:165-172 e164.
8. **Health Council of the Netherlands.** Neonatal screening: new recommendations [online]. publication no. 2015/2008. Den Haag (NED): Health Council of the Netherlands; 2015. [Zugriff: 28.08.2024]. URL: <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2015/04/08/neonatal-screening-new-recommendations>.
9. **Keller R, Chrastina P, Pavlikova M, Gouveia S, Ribes A, Kolker S, et al.** Newborn screening for homocystinurias: recent recommendations versus current practice. J Inherit Metab Dis 2019;42(1):128-139.
10. **Mütze U, Gleich F, Haas D, Urschitz MS, Roschinger W, Janzen N, et al.** Vitamin B12 deficiency newborn screening. Pediatrics 2024;154(2).
11. **National Newborn Bloodspot Screening Laboratory.** A practical guide to newborn bloodspot screening in Ireland, 9. edition [online]. Dublin (IRL): Health Service Executive (HSE); 2022. [Zugriff: 30.08.2024]. URL: <https://www.hse.ie/eng/health/child/newbornscreening/newbornbloodspotscreenin>

[g/information-for-professionals/a-practical-guide-to-newborn-bloodspot-screening-in-ireland.pdf](#).

12. **Pickens CA, Courtney E, Isenberg SL, Cuthbert C, Petritis K.** Multiplexing homocysteine into first-tier newborn screening mass spectrometry assays using selective thiol derivatization. Clin Chem 2023;69(5):470-481.
13. **Public Health England.** Homocystinuria (pyridoxine unresponsive) (HCU). NHS newborn blood spot screening programme: a laboratory guide to newborn blood spot screening for inherited metabolic diseases. London (GBR): Public Health England.
14. **Reinson K, Kunnapas K, Kriisa A, Vals MA, Muru K, Ounap K.** High incidence of low vitamin B12 levels in Estonian newborns. Mol Genet Metab Rep 2018;15:1-5.
15. **Schnabel E, Kolker S, Gleich F, Feyh P, Horster F, Haas D, et al.** Combined newborn screening allows comprehensive identification also of attenuated phenotypes for methylmalonic acidurias and homocystinuria. Nutrients 2023;15(15).
16. **Sundhedsstyrelsen.** Biochemisches Screening auf angeborene Erkrankungen bei Neugeborenen - Prinzipien, Erfahrungen, Empfehlungen, Version 1.1 [online]. Kopenhagen (DEN): Sundhedsstyrelsen; 2008. [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2008/Publ2008/CFF/Screening/biokemisk_screening,-d-.pdf.ashx?sc_lang=da&hash=AAFBCE8893C0FDD13446743925A547AF.
17. **Tangeraas T, Saeves I, Klingenberg C, Jorgensen J, Kristensen E, Gunnarsdottir G, et al.** Performance of expanded newborn screening in Norway supported by post-analytical bioinformatics tools and rapid second-tier DNA analyses. Int J Neonatal Screen 2020;6(3):51.
18. **Therrell BL, Padilla CD, Borrajo GJC, Khneisser I, Schiellen P, Knight-Madden J, et al.** Current status of newborn bloodspot screening worldwide 2024: a comprehensive review of recent activities (2020-2023). Int J Neonatal Screen 2024;10(2).
19. **Turgeon CT, Magera MJ, Cuthbert CD, Loken PR, Gavrilo DK, Tortorelli S, et al.** Determination of total homocysteine, methylmalonic acid, and 2-methylcitric acid in dried blood spots by tandem mass spectrometry. Clin Chem 2010;56(11):1686-1695.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Anhang

Liste der Kontaktpersonen/Organisation (Stand: 30.08.2024)

Land / Erkrankung	Ansprechpartner (Name / E-Mail)	Adresse	Anmerkungen
Belgien-Flämisch	François Boemer / f.boemer@chuliege.be	Biochemical Genetics Laboratory, Newborn Screening Centre, Human Genetics, University Hospital - CHU Liege, Avenue de l'Hopital, 1, 4000 Liege, BELGIUM	
Belgien-Französisch	DEWULF Joseph <joseph.dewulf@saintluc.uclouvain.be>	Chargé de cours clinique UCLouvain, Chef de laboratoire adjoint, Biochimie Génétique - Dépistage Néonatal – Métabolomique, Département des Laboratoires Cliniques & Institut des Maladies Rares	
Dänemark	Allan Meldgaard Lund Allan.Meldgaard.Lund@regionh.dk	Centre for Inherited Metabolic Diseases., Department of Clinical Genetics, Juliane Marie Centre 4062, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, 9 Blegdamsvej, DK-2100 Copenhagen, Denmark	
Estland	Karit Reinson Karit.Reinson@kliinikum.ee	Tartu University Hospital, United Laboratories, Department of Genetics, Hariduse 6, Tallinn 10119, Estonia	[14]
Finnland	Riikka Kurkijärvi Riikka.Kurkijarvi@tyks.fi	Newborn Screening Centre, Turku University Hospital, 20521 Turku	
Irland	Loretta O'Grady <Loretta.OGrady@childrenshealthireland.ie>	Newborn Blood Spot Screening Laboratory, Dublin 1	
Island	Leifur Franzson / leifurfr@landspitali.is	Specialist in Clinical Biochemistry, Clinical Associate Professor, Department of Genetics and Molecular Medicine, Landspitali, Hringbraut, 101 Reykjavik, Iceland	[6]

Land \ Erkrankung	Ansprechpartner (Name / E-Mail)	Adresse	Anmerkungen
Israel	Shlomo Almashanu shlomo.almashanu@sheba.health.gov.il	Newborn Screening Laboratories, Tel-HaShomer, 52621 Ramat Gan	
Italien	Consiglio SIMMESN < direttivo@simmesn.it > ; Prof. Giancarlo la Marca giancarlo.lamarca@meyer.it	Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale Head, Newborn Screening, Clinical Chemistry and Pharmacology Lab Meyer Children's Hospital IRCCS, Florence	Anfrage wurde an Consiglio SIMMESN weitergeleitet; Antwort steht aus.
Niederlande	Marie-Louise Heijnen marie-louise.heijnen@rivm.nl ; Eugenie Dekkers eugenie.dekkers@rivm.nl	Coordinator neonatal heel prick screening, Centre for Population Screening, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), 3720BA Bilthoven, The Netherlands	[7];[15];[3];[8];[1]
Norwegen	Trine Tangeraas ttangera@ous-hf.no ; Olve Moldestad olvmol@ous-hf.no ; Ulf Wike Ljungblad Ulf.Wike.Ljungblad@siv.no	Norwegian National Unit for Newborn Screening, Division of Paediatric and Adolescent Medicine, Oslo University Hospital, 0424 Oslo, Norway;	[17]
Österreich	Maximilian Zeyda maximilian.zeyda@meduniwien.ac.at ; Dr Vassiliki Konstantopoulou vassiliki.konstantopoulou@meduniwien.ac.at	Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, 1090 Vienna	[10]
Slowenien	Tadej Battelino tadej.battelino@mf.uni-lj.si , barbka.repic@kclj.si ; Katja Mojca Ernestl Katja.ernestl@kclj.si; Urh Groselj urh.groselj@mf.uni-lj.si	Professor of Pediatrics, Head, Chair of Pediatrics, Faculty of Medicine, Head, Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, UMC - University Children's Hospital, Bohoriceva 20, 1000 Ljubljana, Slovenia	Rückmeldung zugesagt; steht noch aus.
Taiwan	Yin-Hsiu Chien chienyh@ntu.edu.tw	Department of Medical Genetics, National Taiwan University Hospital, Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, Department of Pediatrics,	

Land \ Erkrankung	Ansprechpartner (Name / E-Mail)	Adresse	Anmerkungen
		National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan.	
Tschechische Republik	Viktor Kozich Viktor.Kozich@vfn.cz	Department of Pediatrics and Inherited Metabolic Disorders, Charles University-First Faculty of Medicine and General University Hospital, Prague 12808	[4]
United Kingdom	James R. Bonham j.bonham@nhs.net	Sheffield Children's NHS Foundation Trust, Sheffield S10 2TH, UK	[2,13]
Neuseeland	Caroline Busfield Caroline.Busfield@tewhatuora.govt.nz customerservice@health.govt.nz ;	Advisor Kaitohutohu, Antenatal and Childhood Screening, National Public Health Service, 133 Molesworth Street, Wellington	
Kanada (Nova Scotia, Prince Edward Island, New Brunswick)	Liu, Zaiping / Zaiping.Liu@iwk.nshealth.ca	Medical Lead in Maritime Newborn Screening and Biochemical Genetics Testing Services, Diagnostic and Clinical Pathologist, Assistant Professor, Department of Pathology and Laboratory Medicine, IWK Health Centre, Dalhousie University	

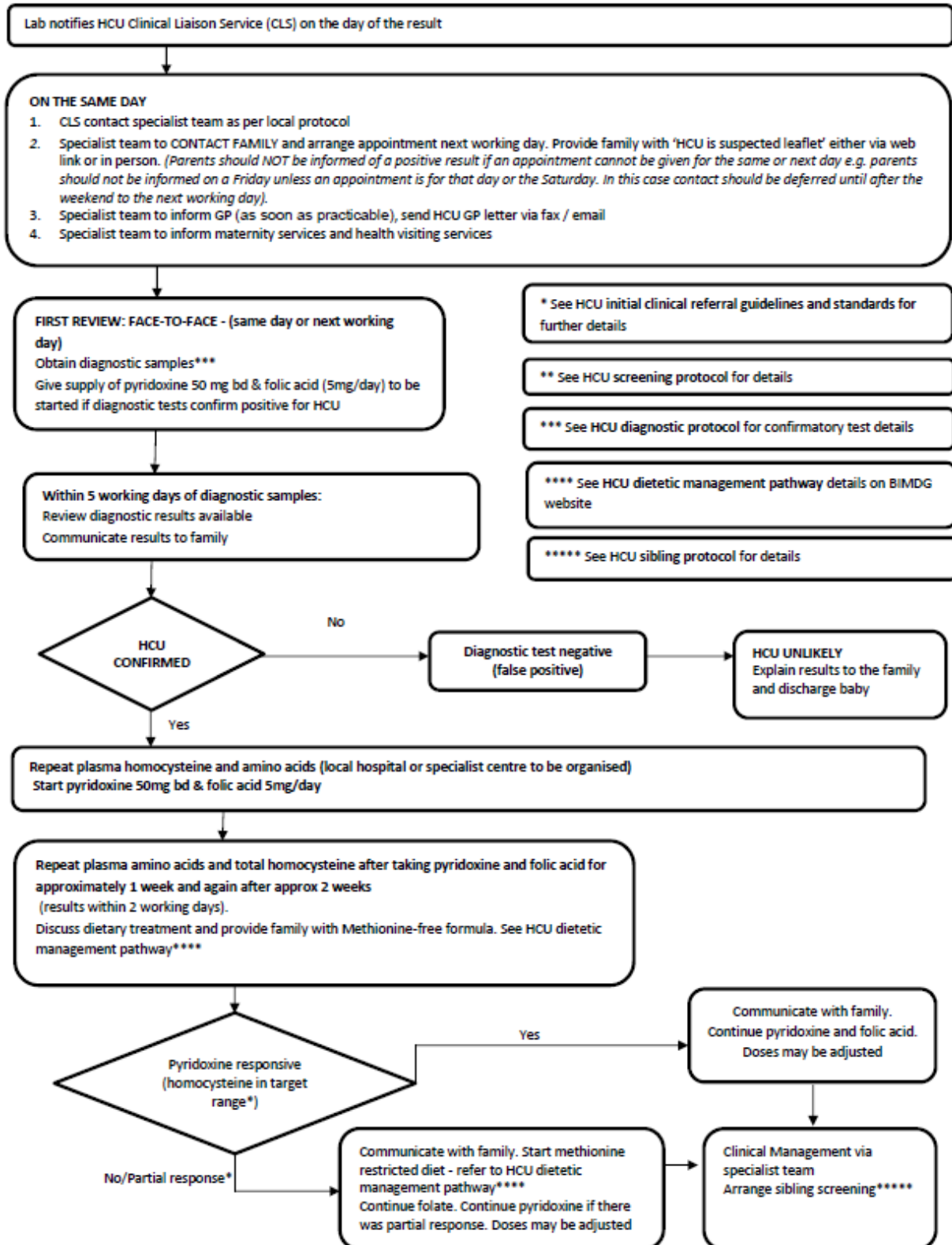


Auszug aus den HCU Clinical Management Guidelines [2] für UK

v1.2_Jan2017

HCU Clinical Management Guidelines*

Presumptive positive - HCU**



Übersicht zum Start des Screenings auf die jeweilige Zielerkrankung

Jahr	HCY	MMA	PA	RMD	Vitamin B12
1971	Irland				
1974	Belgien (französisch)				
1986	Taiwan				
2002	Österreich	Dänemark , Österreich, Taiwan	Dänemark, Österreich, Taiwan		
2006	Neuseeland	Neuseeland	Neuseeland		
2008	Island	Island	Island		
2009	Israel	Belgien (flämisch), Israel	Belgien (flämisch), Israel		
2012	Norwegen	Norwegen	Norwegen		
2014		Belgien (französisch)*	Belgien (französisch)*		
2015	Estland**, Finnland, UK	Estland**, Finnland	Estland**, Finnland		Estland** Österreich: Erfassung in Differentialdiagnose
2016	Tschechische Republik			Tschechische Republik	
2017					Österreich
2018		Kanada (The Maritimes)	Kanada (The Maritimes)		
2019		Niederlande	Niederlande		
2024	Dänemark			Norwegen (ab Herbst)	Tschechische Republik: Pilotstudie 08/24 bis 12/25
2025	Aufnahme in Planung Belgien (flämisch)				Aufnahme in Planung Belgien (flämisch) und Belgien (französisch)

Belgien (französisch) *= Screening ab 2004, Aufnahme in das NBS 2014

Estland**= Start des Screenings als Pilotprojekt in 2014. Aufnahme in NBS ab 2015



Anlage 4 zu den Tragenden Gründen

Stellungnahme Abt. Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses zur

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:
Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer
Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie
und Methylmalonazidurie) im erweiterten
Neugeborenen-Screening

Stand: 27.11.2024

Unterausschuss Methodenbewertung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: www.g-ba.de

Inhaltsverzeichnis zu Anlage 4

- 1. Stellungnahme Abt. Fachberatung Medizin: Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechsel-, Immun-, Blut- und Hormonerkrankungen, Stand: 31.05.2021**

Stellungnahme



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechsel-, Immun-, Blut- und Hormon- erkrankungen

Auftrag / Anfrage von: AG KI-RL

Bearbeitet von: FBMed

Datum: 31. Mai 2021

Letzte Aktualisierung: 31. Mai 2021

Dateiname: STN_NBS_Zielerkrankungen_2021-05-31

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Sachverhalt.....	5
2 Hintergrund.....	5
3 Methodisches Vorgehen.....	6
4 Ergebnisse.....	7
4.1 Neugeborenen-Screening in verschiedenen Ländern	7
4.1.1 Länderübersicht: Zielerkrankungen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings (ENS) und Mukoviszidose.....	7
4.1.2 Länderübersicht: Störungen des Aminosäurestoffwechsels	12
4.1.3 Länderübersicht: Störungen des Fettsäure-Metabolismus.....	16
4.1.4 Länderübersicht: Organoazidopathien.....	18
4.1.5 Länderübersicht: Sonstige Störungen	23
4.2 Pilotprojekte zu einem erweiterten Screeningpanel in Deutschland.....	26
5 Zusammenfassung	28
6 Fazit	28
Referenzen	29
Anhang	31
Fragenkatalog: ISNS SURVEY NBS in Europe 2020.....	35
Recommended Uniform Screening Panel (RUSP)	36
Liste potentieller Zielerkrankungen	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Länderübersicht: Screening auf Erkrankungen, auf die Neugeborene in Deutschland im ENS derzeit gescreent werden.....	8
Tabelle 2: Länderübersicht: Störungen des Aminosäurestoffwechsels, auf die im ENS nicht gescreent wird.....	15
Tabelle 3: Länderübersicht: Störungen des Fettsäure-Metabolismus, auf die im ENS nicht gescreent wird.....	17
Tabelle 4: Länderübersicht: Organoazidopathien, auf die im ENS nicht gescreent wird	22
Tabelle 5: Länderübersicht: Weitere Störungen, auf die im ENS nicht gescreent wird.....	25

Abkürzungsverzeichnis

3HMG	Defekt /Mangel an der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Lyase
3MCC	3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency / 3-Methylglutaconic aciduria / 2-methyl-3-OH-butyric aciduria
3OHPA	3-Hydroxypropionsäure
AADC	Aromatische-L-Aminosäuredecarboxylase-Mangel
Abk.	Abkürzung
ACHDNC	Advisory Committee of Heritable Disorders in Newborns and Children
AGS	Adrenogenitales Syndrom / Congenital adrenal hyperplasia (CAH)
ARG	Argininämie
AS	Aminosäure
ASA	Argininsuccinat-Lyase-Mangel / Argininsuccinic aciduria
BIO	Biotinidase-Mangel / Multipler Carboxylase Mangel (MCD) aufgrund von Biotinidase-Mangel
BKT	Beta-ketothiolase deficiency
CACT	Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT)-Mangel
Cbl	Cobalamin
CBS	Cystathionin-Beta-Synthase
CF	Zystische Fibrose (Mukoviszidose)
CH	Hypothyreose
CAH	Congenital adrenal hyperplasia / Adrenogenitales Syndrom (AGS)
CIT I	Zitrullinämie Typ I (Mangel an Argininosuccinatsynthetase)
CIT II	Zitrullinämie Typ II
CORD	Canadian Organization of Rare Diseases
CPT I	Carnitin-Palmitoyl-Transferase I (CPT I)-Mangel
CPT II	Carnitin-Palmitoyl-Transferase II (CPT II)-Mangel
CUD	Carnitin-Transporter-Mangel / Carnitine uptake defect
DBS	Dried blood spot
DDRMD	Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases
DECR	2,4-Dienoyl-CoA reductase deficiency
EFTA	Europäische Freihandelsassoziation (Island, Liechtenstein, Norwegen, Schweiz)
ENS	Erweitertes Neugeborenen-Screening
FAOD	Fettsäureoxidaationsdefekte (fatty acid oxidation disorder)
G6PD	Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
GA I	Glutarazidurie Typ I
GA II	Glutarazidurie Typ II / Multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
GALE	Uridin-diphosphat-Galactose-4-epimerase (UDP)
GALK	Galaktokinase-Mangel
GALT	Klassische Galaktosämie (Galactose-1-phosphate uridylyltransferase deficiency)
GAMT	Guanidinoacetat-Methyltransferase-Defizienz
GEKO	Gendiagnostik-Kommission
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GNMT	Glycin N-Methyltransferase-Mangel
GSD II	Glycogen Storage disease Type II (Pompe)
HCY	Homozystinurie (Cystathionine beta-synthase deficiency / CBS deficiency)
HCSD	Holocarboxylase Synthetase Mangel / Multipler Carboxylase Mangel (MCD) aufgrund von Holocarboxylase-Mangel
HSE	Health Service Executive
IPOPI	International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies



ISNS	International Society for Neonatal Screening
IVA	Isovalerianazidurie / 2-Methylbutyrylglycerinuria
k. A.	keine Angaben
LCHAD	Long-Chain-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase / mTFP-Mangel
LSK	Lysosomale Speicherkrankheit
M/SCHAD	Hyperinsulinismus durch Kurzketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
MAT I/III	Methionine adenosyl transferase I / III deficiency
MCA	Methylcitric Acid
MCAD	Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
MCD	Multipler Carboxylase Mangel
MCEE	Methylmalonazidurie durch Methylmalonyl-CoA-Epimerase-Mangel
MET	Methioninämie / Hypermethioninämie
MMA	Methylmalonazidurie
MMUT	Methylmalonyl-CoA-Mutase-Mangel
MPS I	Mucopolysaccharidose Typ 1
MSUD	Ahornsirupkrankheit (Leuzinose)
MTHFR	Methylentetrahydrofolatreduktase
mTFP	Mitochondriales Trifunktionelles Protein
NBS	Neugeborenen-Screening
OA	Organoazidopathie
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
OTC	Ornithin-Transcarbamylase-Mangel
P	Pilotstudie
PA	Propionazidämie
PKU / HPA	Phenylketonurie / Hyperphenylalaninämie
RMD	Remethylation disorders (MTHFR, methylcobalamine deficiencies)
RUSP	Recommended Uniform Screening Panel
SAHH	S-Adenosylhomocystein-Hydrolase
SCAD	Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
SCD	Sichelzellkrankheit / sickle cell disease (inkl. Thalassämie)
SCID	Schwere kombinierte Immundefekte - Severe Combined Immunodeficiency
SMA	Spinale Muskelatrophie
TFP	Trifunktionales Protein
TYR I	Tyrosinämie Typ I
TYR II	Tyrosinämie Typ II
TYR III	Tyrosinämie Typ III
UK	United Kingdom
VLCAD	Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
X-ALD	x-gebundene Adrenoleukodystrophie
?	Konnte nicht verifiziert werden
±	Regionale Programme
✓	Bestätigt

1 Sachverhalt

Die AG Kinder-RL berät derzeit zur Prüfung der Regelungen zum erweiterten Neugeborenen-Screening im Hinblick auf die Anforderungen der revidierten GEKO-RL (Arbeitstitel). In der Videokonferenz am 17.11.2020 hat sich die AG darauf verständigt, dass es für die Beratung einer Aktualisierung der Hintergrundrecherche der Abt. FBMed zu aktuell existierenden Tests (national und international) auf angeborene Stoffwechsel-, Immun-, Blut- und Hormonerkrankungen, bedarf (siehe dazu SN Abt. FBMed vom 14.06.2016).

Die Abt. FBMed wird daher um eine aktualisierende Hintergrundrecherche zur o.g. Fragestellung gebeten.

2 Hintergrund

Im Rahmen der „Kinder-Richtlinie“ wird in Deutschland ein erweitertes Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechsel-, Immun-, Blut- und Hormonerkrankungen angeboten. Das Screening dient der Früherkennung von Krankheiten, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden. Das erweiterte Neugeborenen-Screening umfasst aktuell folgende 16 Zielerkrankungen, für die nach Diagnosestellung eine unverzügliche Therapieeinleitung möglich ist:

1. Hypothyreose (CH)
2. Adrenogenitales Syndrom (AGS)
3. Biotinidasemangel (BIO)
4. Galaktosämie (GALT)
5. Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)
6. Ahornsirupkrankheit (MSUD)
7. Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD)
8. Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCHAD)
9. Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCAD)
10. Carnitinzyklusdefekte
 - a. Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel (CPT-I)
 - b. Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel (CPT-II)
 - c. Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel (CACT)
11. Glutaracidurie Typ I (GA I)
12. Isovalerialacidämie (IVA)
13. Tyrosinämie Typ I (TYRI)
14. Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)
15. Sichelzellkrankheit (SCD)
16. 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)

Zusätzlich wird ein Screening auf Mukoviszidose angeboten. Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt im Regelfall zum selben Zeitpunkt und aus derselben Blutprobe wie das erweiterte Neugeborenen-Screening. Das Screening auf Mukoviszidose unterliegt den Regelungen des GenDG.

3 Methodisches Vorgehen

Für die vorliegende Stellungnahme wurden die Angaben aus der Stellungnahme der Fachberatung Medizin vom 14.06.2016 aktualisiert.

Dazu wurden die Webseiten z. B. folgender Organisationen durchgesehen:

- International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) [10]
- Health Resources & Services Administration (HRSA) [1]
- International Society for Neonatal Screening (ISNS)¹

Anhand der Publikation von Loeber et al. (2021) [14] und weiterer verfügbarer Quellen (siehe Anhang) wurden die Screeningpanels der verschiedenen Länder überprüft und ergänzt. Zudem wurden Kurzdarstellungen und ergänzende Informationen zu den jeweiligen Störungen / Zielerkrankungen aus der Datenbank Orphanet [19] entnommen.²

Die Informationen zu den Erkrankungen, die in den verschiedenen Ländern im Rahmen des Neugeborenen-Screenings untersucht werden, wurden tabellarisch in Länderübersichten dargestellt:

- Zielerkrankungen des ENS und Mukoviszidose (siehe Abschnitt 4.1.1),
- Störungen des Aminosäurestoffwechsels (siehe Abschnitt 4.1.2),
- Fettsäuremetabolismus (siehe Abschnitt 4.1.3),
- Organoazidopathien (siehe Abschnitt 4.1.4) und
- weitere Störungen (siehe Abschnitt 4.1.5).

Zusätzlich wurde eine Handsuche nach laufenden Pilotprojekten zum Neugeborenen-Screening in Deutschland durchgeführt.

Es erfolgte keine systematische Literaturrecherche.

¹ URL: <https://www.isns-neoscreening.org/> [Zugriff: 19.04.2021]

² Kursiv gehaltene Textpassagen sind Originalzitate.

4 Ergebnisse

Im Folgenden finden sich die Screeningpanels verschiedener Länder in tabellarischer Form und ergänzende Angaben zu Erkrankungen, die nicht im Erweiterten Neugeborenen-Screening enthalten sind. Zudem werden Pilotprojekte, die aktuell in Deutschland durchgeführt werden, kurz dargestellt.

4.1 Neugeborenen-Screening in verschiedenen Ländern

Die International Society for Neonatal Screening (ISNS) führt seit 2010 regelmäßige Befragungen zum Neugeborenen-Screening in Europa durch. Im Jahr 2020 wurde ein überarbeiteter Fragenkatalog (siehe Anhang) sowohl an die Länder der EU als auch an die Kandidatenländer, potentiellen Kandidatenländern und an die EFTA-Länder versandt. Zusätzlich wurden auch die Länder Russland, Kasachstan, Kirgisistan, Tadschikistan, Turkmenistan und Usbekistan befragt. Die Ergebnisse dieser Befragungen finden sich in der Publikation von Loeber et al. (2021) [14] mit dem Titel „*Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010*“. Insgesamt wurden für 51 Länder Informationen zum Neugeborenen-Screening zusammengetragen. Angaben u. a. zur Zahl der Screening-Labore, der durchschnittlichen Zahl von Proben/Labor und dem %-Anteil gescreenter Kinder finden sich in tabellarischer Form in einer Länderübersicht (siehe Anhang).

Zusätzlich wurden im Rahmen dieser Stellungnahme auch die Zielerkrankungen aus den Neugeborenen-Screening Programmen von Australien, Kanada, Neuseeland und den USA sowie von Brasilien – stellvertretend für den südamerikanischen Kontinent – in die Länderübersichten mit aufgenommen.

Im Laufe der letzten Jahre haben viele Länder ihre Neugeborenen-Screening-Programme um weitere Zielerkrankungen erweitert. Insgesamt gesehen sind die Screening-Programme – sowohl Europaweit als auch Weltweit – sehr heterogen.

4.1.1 Länderübersicht: Zielerkrankungen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings (ENS) und Mukoviszidose

Fast in allen der aufgeführten Länder werden Neugeborene auf Hypothyreose (CH) und Phenylketonurie (PKU) gescreent (siehe Tabelle 1). Ein Screening auf Mukoviszidose wird in 35 der 55 aufgeführten Länder umgesetzt.

Auf Mukoviszidose und die 16 Zielerkrankungen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings, das in Deutschland umgesetzt wird, screenen ebenfalls die Niederlande, Italien, Kanada und die USA.

Auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID) wird aktuell u. a. in Deutschland, Dänemark, Island, Israel, den Niederlanden, Norwegen, Schweden und der Schweiz gescreent. In Spanien, Italien und den USA wird je nach Region ein Screening der Neugeborenen auf SCID angeboten. In vielen weiteren Ländern laufen derzeit Pilotstudien zum Screening auf SCID.³

In Deutschland, Belgien (Wallonische Region), Slowenien, Norwegen und Dänemark ist bzw. wird das Screening Neugeborener auf SMA in das Screeningprogramm aufgenommen. Regional wird es in Kanada, den USA und Polen umgesetzt. Pilotstudien zum Neugeborenen-Screening auf SMA werden in Australien, Spanien, Italien und den Niederlanden durchgeführt.

³ URL: <https://e-news.ipopi.org/newborn-screening-for-scid-expands-to-more-countries/> [Zugriff: 19.04.2021]

Tabelle 1: Länderübersicht: Screening auf Erkrankungen, auf die Neugeborene in Deutschland im ENS derzeit gescreent werden

Land \ Erkrankung	CH	AGS	BIO	GALT	PKU / HPA	MSUD	MCAD	LCHAD	VLCAD	Carnitinzyklus			GA I	IVA	TYRI	SCID	SCD	SMA	CF
										CPT-I	CPT-II	CACT							
Armenien	✓				✓														
Aserbaidschan	✓	✓		✓	✓														
Belarus	✓				✓														
Belgien-Flämisch	✓	✓	✓		✓	✓	✓						✓	✓					✓
Belgien-Französisch	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓	P	± ⁴	✓ ⁵	✓
Bosnien-Herzegowina	✓				✓														
Bulgarien	✓	✓			✓														
Dänemark	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓	✓		⁶	✓
Deutschland	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ ⁷	✓ ⁸	✓
Estland	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				
Finnland	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	P			
Frankreich	✓	✓			✓		✓									P	✓		✓
Georgien	✓				✓														✓
Griechenland	✓			✓	✓														
Irland	✓			✓	✓	✓	✓						✓			⁹	✓ ⁴		✓
Island	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓			

⁴ Siehe Daniel et al. (2019) [7]⁵ Seit April 2021 ist Screening auf SMA Teil des offiziellen Screening Programms: siehe URL: <https://www.sma-screening-alliance.org/map/?location=be> [Zugriff: 18.05.2021]. Vorausgegangene Pilotstudie siehe Boemer et al. (2019) [3]⁶ „Application for national program submitted.“ URL: <https://www.sma-screening-alliance.org/map/?location=dk> [Zugriff: 18.05.2021]⁷ BAnz am 29.03.2021⁸ BAnz am 31.03.2021⁹ „The HSE has started the planning process to achieve screening for ADA-SCID in the National Newborn Bloodspot Screening Programme.“ URL: <http://www.newbornscreening.ie/> [Zugriff: 05.05.2021]

Land \ Erkrankung	CH	AGS	BIO	GALT	PKU / HPA	MSUD	MCAD	LCHAD	VLCAD	Carnitinzyklus			GA I	IVA	TYRI	SCID	SCD	SMA	CF
										CPT-I	CPT-II	CACT							
Israel	✓	✓	¹⁰	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓			
Italien ¹¹	✓	±	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	P/±	P/±	P ¹²	✓
Kasachstan	✓				✓														P/±
Kirgisistan	✓																		
Kroatien	✓				✓		✓	✓	✓				✓	✓					
Lettland	✓	✓	✓	✓	✓														✓
Litauen	✓	✓		✓	✓														
Luxemburg	✓	✓			✓		✓												✓
Malta	✓				✓												✓ ¹³		
Moldavien					✓														
Montenegro	✓																		✓
Niederlande	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	¹⁴	¹⁴	✓	✓	✓	✓	✓ ¹⁵	P ¹⁶	✓
Nordmazedonien	✓		¹⁷		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				P/±
Norwegen	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓ ¹⁸	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		¹⁹	✓

¹⁰ Israel screent auf MCD.

¹¹ Dargestellt sind die Informationen aus Loeber et al. (2021) [14]. Laut Angaben der Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie (AISMMME) sind Neugeborene auf CH, PKU und CF obligatorisch in allen Provinzen zu screenen. URL: <http://www.aismmme.org/nuovo/screening.asp> [Zugriff: 18.05.2021]

¹² „There is an ongoing pilot in Italy with further European pilots in the planning stages.“ URL: <https://www.sma-europe.eu/opening-a-new-horizon-for-children-born-with-sma/> [Zugriff: 18.05.2021]

¹³ Siehe Daniel et al. (2019) [7]

¹⁴ Einführung ursprünglich für Oktober 2021 geplant. URL: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2020/12/09/kamerbrief-stand-van-zaken-hielprik-en-beleidsreactie-gr-advies-niet-behandelbare-aandoeningen> [Zugriff: 18.05.2021]

¹⁵ In den Niederlanden wird auf die Hämoglobinopathien Sichelzellerkrankung, Alfa-Thalassämie und Beta-Thalassämie gescreent. URL: <https://www.pns.nl/hielprik/ziekten-die-hielprik-opspoor> [Zugriff: 19.04.21]

¹⁶ Einführung eines SMA Screenings innerhalb der nächsten beiden Jahre geplant. URL: <https://www.pns.nl/uitbreiding-hielprik-stand-van-zaken> [Zugriff: 19.04.21]

¹⁷ Nordmazedonien screent auf MCD.

¹⁸ Siehe Tanageras et al. (2020) [21]

¹⁹ „SMA approved for NBS panel, pending implementation“. URL <https://www.sma-screening-alliance.org/map/?location=no> [Zugriff: 18.05.2021]

Erkrankung Land	CH	AGS	BIO	GALT	PKU / HPA	MSUD	MCAD	LCHAD	VLCAD	Carnitinzyklus			GA I	IVA	TYRI	SCID	SCD	SMA	CF
										CPT-I	CPT-II	CACT							
Österreich	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓
Polen	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	P ²⁰		±	✓
Portugal	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				✓
Rumänien	✓				✓										✓				
Russland	✓	✓		✓	✓														✓
Schweden	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
Schweiz	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						✓			✓			✓
Serbien u. Kosovo	✓				✓														✓
Slowakei	✓	✓			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	P/±			✓
Slowenien	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			²¹	
Spanien	✓	±	±	±	✓	±	✓	✓	±	±	±		✓	±	±	±	✓ ²²	P ²³	✓
Taiwan ²⁴	✓	✓		✓	✓											✓			
Tschechische Republik	✓	✓	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					✓
Türkei	✓	✓	✓		✓														✓
Turkmenistan	✓	✓		✓	✓														✓
Ukraine	✓	✓	P±	P±	✓	P±	P±	P±	P±	P±	P±	P±	P±	P±	P±				✓
United Kingdom	✓				✓	✓	✓						✓	✓		P	✓ ²⁵		✓
Ungarn	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓				P
Usbekistan	✓		P±		✓	P±	P±	P±	P±	P±	P±		P±	P±	P±				P±

²⁰ Siehe Gizewska et al. (2020) [8]

²¹ „SMA newborn screening was approved in Slovenia in 2021 and is awaiting implementation“ URL: <https://www.sma-screening-alliance.org/map/?location=si> [Zugriff: 18.05.2021]

²² Siehe Daniel et al. (2019) [7]

²³ URL: <https://www.sma-screening-alliance.org/map/?location=be> [Zugriff: 18.05.2020]

²⁴ Siehe Chien et al. (2019) [6]

²⁵ Siehe Daniel et al. (2019) [7]

Erkrankung Land	CH	AGS	BIO	GALT	PKU / HPA	MSUD	MCAD	LCHAD	VLCAD	Carnitinzyklus			GA I	IVA	TYRI	SCID	SCD	SMA	CF
										CPT-I	CPT-II	CACT							
Zypern	✓				✓														
Australien	±	±		±	±	±							±	±	±	P		P	±
Neuseeland	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓			✓
Kanada ²⁶	✓	±	±	±	✓	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	± ²⁷	±
USA	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Brasilien	✓	✓	✓		✓											P ²⁸	✓ ²⁹		✓ ³⁰

Legende: ✓ = bestätigt; ± = regionale Programme; P = Pilotprojekt; P/± = Pilotprojekt oder regionales Programm; ? = konnte nicht verifiziert werden

²⁶ Regional stark divergierende Programme. Das Screening auf die jeweilige Erkrankung kann gesetzlich verankert sein; es kann ggf. nur einer bestimmten Population offeriert werden oder auf Nachfrage durchgeführt werden. Siehe CORD [5]

²⁷ Ontario/ Kanada: siehe URL: <https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/newborn/> [Zugriff: 20.05.2021]

²⁸ Siehe Kanega et al. (2017) [11]

²⁹ Siehe Silva-Pinto et al. (2019) [21]

³⁰ Siehe Maciel et al. (2020) [15]

4.1.2 Länderübersicht: Störungen des Aminosäurestoffwechsels

In 28 Ländern werden Neugeborene auf bis zu 8 weitere Erkrankungen des Aminosäure-Metabolismus betreffend gescreent (siehe Tabelle 2). Am häufigsten finden sich die Zielerkrankungen Homozystein (HCY), Zitrullinämie (CIT I/CIT II), Argininsuccinat-Lyase-Defizienz (ASA), Argininämie (ARG) und Tyrosinämie Typ II in den Screeningprogrammen der aufgelisteten Länder. Ein Screening auf Methioninämie (MET), Ornithin-Transcarbamylase-Mangel (OTC) und Tyrosinämie Typ III (TYR III) wird nur in wenigen Ländern umgesetzt (siehe Tabelle 2).

Im Folgenden findet sich eine Auflistung dieser Störungen, jeweils mit einer Kurzdarstellung³¹ der resultierenden Erkrankung und unter Angabe des Manifestationsalters (siehe Anhang für zusätzliche Informationen).

- **Argininämie (ARG):** *„Der Arginase-Mangel ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Störung des Stoffwechsels der Aminosäuren und klinisch gekennzeichnet durch Hyperammonämie unterschiedlicher Stärke, die sich etwa ab dem Alter von 3 Jahren entwickelt und zu fortschreitendem Verlust der Meilensteine und zu Spastik führt.“* Manifestationsalter: Kleinkindalter, Kindesalter.
- **Argininsuccinat-Lyase-Defizienz (ASA):** *„Die Argininbernsteinsäure-Krankheit ist ein autosomal-rezessiv vererbter Mangel der Argininosuccinat-Lyase, einem Enzym des Harnstoffzyklus. Hyperammonämie und Argininmangel sind die Folge. Die Krankheit beginnt entweder bald nach der Geburt mit schwerem, oft zum Tode führenden hyperammonämischem Koma oder während der Kindheit mit Hypotonie, Wachstumsstillstand, Anorexie und anhaltendem Erbrechen oder mit Verhaltensstörungen. Der Beginn kann aber auch noch später sein, mit hyperammonämischem Koma oder Verhaltensstörungen, die wie eine Psychose imponieren. Häufige Zeichen sind Hepatomegalie und Trichorrhexis nodosa. Der Nachweis von Hyperammonämie, vermehrter Argininbernsteinsäure in Plasma und Urin und Orotazidurie führen zur Diagnose. Die Patienten werden streng und lebenslang mit einer sehr proteinarmen Diät, Gabe von Arginin und manchmal auch von Benzoat oder Phenylbutyrat behandelt. Die vorgeburtliche Diagnose erfolgt entweder durch direkte Messung von Citrullin und Argininbernsteinsäure im Fruchtwasser oder durch Messung der Enzymaktivität.“* Manifestationsalter: Alle Altersgruppen.
- **Zitrullinämie Typ I (CIT I):** *„Die Zitrullinämie Typ 1 ist ein seltener, autosomal-rezessiv vererbter Defekt im Harnstoffzyklus und klinisch gekennzeichnet durch Hyperammonämie, progrediente Lethargie, schlechte Nahrungsaufnahme und Erbrechen in der neonatalen Form (akute neonatale Zitrullinämie Typ 1) und durch unterschiedlich schwere Hyperammonämie in der später beginnenden Form (adulte Zitrullinämie Typ 1).“* Manifestationsalter: Alle Altersgruppen.
 - o Akute neonatale Zitrullinämie: *„Die akute neonatale Zitrullinämie Typ 1 ist eine schwere Form der Zitrullinämie Typ 1 (s. dort) und klinisch gekennzeichnet durch Hyperammonämie, progrediente Lethargie, schlechte Nahrungsaufnahme und Erbrechen, Krämpfe und eventuell Bewusstseinsverlust. Die Symptome treten ein bis wenige Tage nach der Geburt auf, zusammen mit unterschiedlichen Zeichen erhöhten intrakraniellen Druckes. Die Krankheit kann zu schweren neurologischen Defiziten führen.“* Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit.

³¹ Die jeweiligen Kurzdarstellungen und Angaben zum Manifestationsalter stammen von Orphanet (URL: <https://www.orpha.net/>).



- o **Adulte Zitrullinämie:** *“Die Adulte Zitrullinämie Typ 1 ist eine Form der Zitrullinämie Typ 1 und klinisch gekennzeichnet durch das Auftreten der Symptome im Erwachsenenalter mit unterschiedlich schwerer Hyperammonämie und weniger auffälligen neurologischen Befunden, darunter intensive Kopfschmerzen, Skotome, migräne-ähnliche Episoden, Ataxie, verwaschene Sprache, Lethargie und Schläfrigkeit. Stark erhöhter intrakranieller Druck ist möglich.”* Manifestationsalter: Erwachsenenalter.
- **Zitrullinämie Typ II (CIT II):** *“Die Zitrullinämie Typ 2 ist ein schwerer Subtyp des Citrin-Mangels (...) und klinisch gekennzeichnet durch Beginn im Erwachsenenalter (20-50 Jahre), rezidivierende Episoden von Hyperammonämie und assoziierte neuropsychiatrischen Symptome, wie nächtliches Delirium, Konfusion, Unruhe, mangelnde Orientierung, Schläfrigkeit, Gedächtnisverlust und abnormes Verhalten (Aggression, Irritabilität und Hyperaktivität), Krämpfe und Koma.”* Manifestationsalter: Erwachsenenalter.
- **Homozystinurie (HCY):** *“Die klassische Homocystinurie mit Cystathionin-Beta-Synthase (CBS)-Mangel zeigt viele unterschiedliche Symptome und pathologische Besonderheiten, besonders betroffen sind Auge, Skelett, Zentralnervensystem und Gefäßsystem. Nach Screeningdaten mit jeweils mehr als 200.000 gescreenten Neugeborenen hat der CBS-Mangel bei Geburt eine mittlere Häufigkeit von 1:344.000. In einigen Regionen ist die Häufigkeit aber mit etwa 1:65.000 sehr viel höher. In neuerer Zeit hat das Screening von CBS-Mutationen Häufigkeiten von bis zu 1:20.000 erbracht. Bei der Geburt sind die Kinder noch normal. Unbehandelt ist die Krankheit progredient. Symptome an den Augen sind Ectopia lentis (85% der Fälle) und hochgradige Myopie. Zu den Veränderungen des Skeletts gehören Genu valgum und Pes cavus, gefolgt von Dolichostenomelie, Pectus excavatum oder carinatum, Kyphose oder Skoliose und Osteoporose. Die auffälligste Ursache von Morbidität und Mortalität sind Thromboembolien der großen und kleinen Arterien und der Venen. Eine verminderte Intelligenz wird nur selten schon im ersten oder zweiten Lebensjahr manifest. Klinisch bedeutsame psychiatrische Probleme haben 51% der Patienten. Aber auch andere Organe, u.a. Leber, Haare und Haut, zeigen Symptome der Krankheit. Die Krankheit ist ein autosomal-rezessiv vererbter Defekt im Stoffwechsel des Methionins, verursacht durch Mutationen im CBS-Gen (21q22.3). (...) Die klinische Diagnose des CBS-Mangels wird durch Analyse der Plasma-Aminosäuren (einschließlich Gesamt-Homocystein), Messung der CBS-Aktivität oder durch Nachweis der CBS-Mutationen bestätigt. Wird der CBS-Mangel schon beim Neugeborenen diagnostiziert, der erstrebenswerte Idealfall, dann müssen Komplikationen an den Augen und am Skelett und thromboembolische Ereignisse verhindert und die Entwicklung einer normalen Intelligenz angestrebt werden. Bei später Diagnose muss es das Ziel des Klinikers sein, lebensbedrohliche thromboembolische Ereignisse und eine weitere Verschlechterung schon aufgetretener Komplikationen zu verhindern. Gegenwärtig gibt es drei anerkannte Behandlungsarten. Die pyridoxin-responsiven Fälle werden mit pharmakologischen Dosen Pyridoxin (Vitamin B6) und zusätzlichen Gaben von Folsäure und Vitamin B12 behandelt. Die empfohlene Behandlung nicht-responsiver Patienten besteht in methionin-eingeschränkter, zystin-supplementierter Diät mit zusätzlicher Gabe von Pyridoxin, Folsäure und Vitamin B12. Betain-Anhydrid ist ein Methyl-donator, der bei diesen Patienten zu einer Erniedrigung der Homozysteinspiegel führen kann und zusätzlich zur Diät verabreicht wird. Die Substanz erhielt 2007 in der EU die Marktzulassung als Orphan-Medikament zur Behandlung der Homocystinurie.”* Manifestationsalter: Kindesalter.



- **Methioninämie (MET):** Aufgrund folgender Enzymdefekte kann eine Erhöhung der Blutkonzentration von Methionin eintreten³²:
 - o Fumarylacetoacetase-Mangel (→ Tyrosinämie Typ I)
 - o Cystathioninbetasynthase-Mangel (→ Homocystinurie Typ I)
 - o Demyelinisierung des Gehirns durch Methionin-Adenosyltransferase-Mangel (MAT I / III): *“Die Hypermethioninämie durch Methionin-Adenosyltransferase-Mangel ist eine sehr seltene Stoffwechselstörung, die zu isolierter hepatischer Hypermethioninämie führt. Wegen nur teilweisem Mangel der Enzymaktivität verläuft die Störung in der Regel benigne. Selten wurden Patienten mit ungewöhnlichem Geruch oder neurologischen Störungen durch Demyelinisierung im Gehirn beschrieben.”* Manifestationsalter: Kleinkindalter.
 - o Hypermethioninämie durch Glycin N-Methyltransferase-Mangel (GNMT): *“Hypermethioninämie aufgrund eines Glycin-N-Methyltransferase-Mangels ist eine seltene, genetisch bedingte Stoffwechselstörung, die durch einen relativ gutartigen klinischen Phänotyp gekennzeichnet ist. Es wird nur über eine leichte bis mäßige Hepatomegalie berichtet, zusätzlich zu Laboruntersuchungen, die eine permanente, stark erhöhte Hypermethioninämie, eine leichte bis mäßige Erhöhung der Aminotransferasen und stark erhöhtes S-Adenosyl-Methionin im Plasma bei normalem S-Adenosylhomocystein und Gesamthomocystein zeigen.”*
 - o Hypermethioninämie durch S-Adenosylhomocystein-Hydrolase-Mangel (SAHH): *„Dieses Syndrom ist gekennzeichnet durch verzögerte psychomotorische Entwicklung, schwere, seit Geburt bestehende Myopathie (Hypotonie, fehlende Sehnenreflexe, verzögerte Myelinisierung), Hypermethioninämie und erhöhte Serumspiegel der Kreatinkinase. Es wurde bei 3 nicht miteinander verwandten Patienten beschrieben und wird wahrscheinlich autosomal-rezessiv vererbt. Ursächliche Mutationen wurden im AHCY-Gen (20cen-q13.1) gefunden. Es kodiert für die S-Adenosylhomocystein-Hydrolase (SAHH), ein Enzym, das am Stoffwechsel des Methionins beteiligt ist. Durch Reduktion des Methionins in der Nahrung und zusätzliche Gaben von Kreatin werden die Myelinisierung und die psychomotorische Entwicklung evtl. günstig beeinflusst.“* Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit.
- **Ornithin-Transcarbamylase-Mangel (OTC):** *“A rare, genetic disorder of urea cycle metabolism and ammonia detoxification characterized by either a severe, neonatal-onset disease found mainly in males, or later-onset (partial) forms of the disease. Both present with episodes of hyperammonemia that can be fatal and which can lead to neurological sequelae.”* Manifestationsalter: Alle Altersklassen.
- **Tyrosinämie Typ II (TYR II):** *“Die Tyrosinämie Typ 2 ist ein angeborener Defekt im Stoffwechsel des Tyrosins. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch Hypertyrosinämie, okulkutane Manifestationen und, in einigen Fällen, intellektuelles Defizit.”* Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit.
- **Tyrosinämie Typ III (TYR III):** *“Die Tyrosinämie Typ 3 ist ein angeborener Defekt im Stoffwechsel des Tyrosins und gekennzeichnet durch leicht erhöhte Tyrosinspiegel im Blut und durch vermehrte Ausscheidung von 4-Hydroxyphenylpyruvat, 4-Hydroxyphenyllactat und 4-Hydroxyphenylacetat im Urin. Es ist die seltenste Form der Tyrosinämie“* Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit.

³² URL: <https://www.pschyrembel.de/Hypermethionin%C3%A4mie/K0AA2> [Zugriff: 17.05.2021]

Tabelle 2: Länderübersicht: Störungen des Aminosäurestoffwechsels, auf die im ENS nicht gescreent wird

Land \ Erkrankung	ARG	ASA	CIT I / CIT II	HCY	MET	OTC	TYR II	TYR III
Belgien-Französisch				✓			✓	
Dänemark		✓						
Estland	✓		✓	✓			✓	
Finnland	✓	✓	✓	✓				
Irland				✓				
Island	✓	✓	✓	✓				
Israel	✓	✓	✓	✓	✓ ³³		✓	
Italien ³⁴	✓	✓	✓	✓	± ³⁵	± ³⁵	✓	± ³⁵
Nordmazedonien	✓	✓	✓	✓				
Norwegen				✓				
Österreich	✓	✓	✓	✓			✓	
Polen	✓	✓	✓	✓			✓	
Portugal	✓	✓	✓	✓			✓	
Rumänien							✓	
Russland					✓ ³³			
Schweden	✓	✓	✓	✓				
Slowakei	✓		✓		✓ ³³		✓	
Spanien	P/±	P/±	P/±	P/±			P/±	
Taiwan ³⁶				✓				
Tschechische Republik	✓		✓	✓				
Ukraine	P/±	P/±	P/±	P/±			P/±	
United Kingdom				✓				
Ungarn		✓	✓	✓			✓	
Usbekistan	P/±	P/±	P/±	P/±				
Australien		±	±	±		±	±	
Neuseeland		✓	✓	✓				
Kanada³⁷	±	±	±	±	±		±	±
USA	±	±	±	±	±		±	±

Legende: ✓ = bestätigt; ± = regionale Programme; P = Pilotstudie; P/± = Pilotprojekt oder regionales Programm; ? = konnte nicht verifiziert werden.

³³ Gescreent wird auf MAT I / III

³⁴ Das Spektrum der untersuchten Erkrankungen im Screening obliegt den jeweiligen Provinzen Italiens und ist somit uneinheitlich.

³⁵ Siehe URL: <http://www.aismme.org/nuovo/screening.asp> [Zugriff: 18.05.2021]

³⁶ Siehe Chien et al. (2019) [6]

³⁷ Regional stark divergierende Programme. Das Screening auf die jeweilige Erkrankung kann gesetzlich verankert sein; es kann ggf. nur einer bestimmten Population offeriert werden oder auf Nachfrage durchgeführt werden. Siehe CORD [5]

4.1.3 Länderübersicht: Störungen des Fettsäure-Metabolismus

In 25 Ländern werden Neugeborene auf bis zu 6 weitere Störungen des Fettsäure-Metabolismus gescreent (siehe Tabelle 3). Am häufigsten finden sich die Zielerkrankungen Carnitin-Transporter-Mangel (CUD) und die Glutarazidurie Typ II (GA II) in den Screeningprogrammen der aufgelisteten Länder. Jeweils 8 Länder screenen auf Kurzketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase (SCAD)-Mangel bzw. auf einen Mangel an trifunktionellem Protein (TFP). Auf 2,3-Dienoyl-CoA Reduktase Mangel (DECR) bzw. Medium/short-chain-3-hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Mangel (M/SCHAD) wird nur in Kanada und den USA gescreent.

Im Folgenden findet sich eine Aufzählung dieser Störungen, jeweils mit einer Kurzdarstellung³⁸ der resultierenden Erkrankung und unter Angabe des Manifestationsalters (siehe Anhang für zusätzliche Informationen).

- **Carnitin- Transporter-Mangel (CUD):** *“Eine Störung des Carnitin-Zyklus und des Carnitin-Transports, die klassischerweise durch eine frühkindliche Kardiomyopathie, oft verbunden mit Schwäche, Muskelhypotonie, Gedeihstörung, rezidivierenden hypoglykämisch-hypoketotischen Krämpfen und/oder Koma gekennzeichnet ist.”* Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit.
- **2,4-Dienoyl-CoA Reduktase Mangel (DECR):** *“Eine seltene mitochondriale Erkrankung, die sich mit neonataler Hypotonie, Anomalien des Zentralnervensystems (Ventrikulomegalie, Corpus-Callosum-Hypoplasie, Kleinhirnatrophie), erworbener Mikrozephalie, Gedeihstörung, Entwicklungsverzögerung und intermittierender Milchsäureazidose, die durch katabolen Stress (z. B. Infektion) hervorgerufen wird, präsentiert. Hyperlysinämie und erhöhtes C10:2-Carnitin können im Plasma nachgewiesen werden. Später können sich Epilepsie, zerebelläre Ataxie, renale tubuläre Azidose, schwere Enzephalopathie, Dystonie, spastische Tetraplegie und andere Komplikationen entwickeln.”* Manifestationsalter: Neugeborenenzeit, Kleinkindalter.
- **Glutarazidurie Typ II (GA II):** *“Der Multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase (MAD)-Mangel (MADM) ist eine Störung der Fettsäure- und Aminosäureoxidation. Die Krankheit ist klinisch heterogen und reicht von schweren Symptomen im Neugeborenenalter (metabolische Azidose, Kardiomyopathie, Leberfunktionsstörung) bis zu leichten Symptomen bei Kindern/Erwachsenen (episodische Stoffwechselentgleisung, Muskelschwäche, Atemnot).”* Manifestationsalter: Alle Altersgruppen.
- **Medium/short-chain-3-hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Mangel (M/SCHAD):** *“Der Hyperinsulinismus durch Kurzketten-3-Hydroxylacyl-CoA-Dehydrogenase (SCHAD)-Mangel ist eine kürzlich beschriebene Störung der mitochondrialen Fettsäureoxidation. Der Mangel ist gekennzeichnet durch hyperinsulinämische Hypoglykämie mit Krämpfen. Ein Patient erlitt eine fulminante Leberzellinsuffizienz.”* Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit.
- **Short-chain-acyl-CoA Dehydrogenase Mangel (SCAD):** *“Der Kurzketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase (SCAD)-Mangel ist eine sehr seltene Störung der mitochondrialen Fettsäureoxidation. Die klinische Ausprägung reicht von symptomfreien Individuen (die Mehrzahl) bis zu Patienten mit Gedeihstörung Muskelhypotonie, Krämpfen, Entwicklungsverzögerung und progressiver Myopathie.”* Manifestationsalter: Neugeborenenzeit, Kleinkindalter, Kindesalter.

³⁸ Die jeweiligen Kurzdarstellungen und Angaben zum Manifestationsalter stammen von Orphanet (URL: <https://www.orpha.net/>).

- **Trifunktionales Protein (TFP) Defizienz:** *“Der Mangel des Mitochondrialen trifunktionalen Proteins (TFP; TFP-Mangel) ist eine Störung der Fettsäureoxidation. Das klinische Spektrum ist breit und reicht von schweren neonatalen Formen mit Kardiomyopathie, Hypoglykämie, metabolischer Azidose, Skelettmypathie, Neuropathie, Leberfunktionsstörung und frühem Tod bis zu einem milden Phänotyp mit peripherer Polyneuropathie, episodischer Rhabdomyolyse und Pigment-Retinopathie.”* Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit.

Tabelle 3: Länderübersicht: Störungen des Fettsäure-Metabolismus, auf die im ENS nicht gescreent wird

Land \ Erkrankung	CUD	DECR	GAI	M/SCHAD	SCAD	TFP
Belgien-Flämisch			✓			
Belgien-Französisch			✓			
Dänemark	✓					
Estland	✓		✓ ³⁹			
Finnland	✓		✓			
Island	✓		✓		✓	
Israel	✓		✓			
Italien ⁴⁰	✓		✓		✓	± ⁴¹
Kroatien	✓					
Niederlande	42					
Nordmazedonien	✓		✓		✓	
Norwegen	✓		✓ ⁴³			✓ ⁴³
Österreich	✓		✓			?
Polen	✓		✓			✓
Portugal	✓		✓			
Schweden	✓		✓			
Slowakei	✓				✓	
Slowenien	✓					
Spanien	±		±		±	± ⁴⁴
Ukraine	P/±		P/±			
Ungarn			✓		✓	
Usbekistan	P±					
Neuseeland						✓
Kanada ⁴⁵	±	±	±	±	±	±
USA	±	±	±	±	±	±

Legende: ✓ = bestätigt; ± = regionale Programme; P = Pilotstudie; P/± = Pilotprojekt oder regionales Programm; ? = konnte nicht verifiziert werden

³⁹ Siehe Muru et al. (2019) [18]

⁴⁰ Das Spektrum der untersuchten Erkrankungen im Screening obliegt den jeweiligen Provinzen Italiens und ist somit uneinheitlich.

⁴¹ URL: <http://www.aismme.org/nuovo/screening.asp> [Zugriff: 18.05.2021]

⁴² CUD ist keine Zielerkrankung im NBS, wird aber als Nebenbefund beim Screenen entdeckt.
URL: <https://www.pns.nl/hielprik/ziekten-die-hielprik-opspoor> [Zugriff: 19.04.21]

⁴³ Siehe Tangeraas et al. (2020) [22]

⁴⁴ Siehe Marin Soria et al. (2021) [16]

⁴⁵ Regional stark divergierende Programme. Das Screening auf die jeweilige Erkrankung kann gesetzlich verankert sein; es kann ggf. nur einer bestimmten Population offeriert werden oder auf Nachfrage durchgeführt werden. Siehe CORD [5]

4.1.4 Länderübersicht: Organoazidopathien

In 25 Ländern werden Neugeborene auf bis zu 12 Organoazidopathien gescreent, auf die in Deutschland im Rahmen des EWS nicht gescreent wird (siehe Tabelle 4). In allen 25 Ländern wird auf Methylmalonazidurie (MMA) und in 24 Ländern auf Propionazidämie (PA) gescreent. In etwa der Hälfte der aufgeführten Länder wird auf Beta-Ketothiolase Mangel (BKT), den isolierten 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase (MCC)-Mangel (3MCC), die 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutarazidurie (3HMG) oder den multiplen Carboxylase-Mangel (MCD) gescreent (siehe Tabelle 4).

Im Folgenden findet sich eine Aufzählung dieser Störungen, jeweils mit einer Kurzdarstellung⁴⁶ der resultierenden Erkrankung und unter Angabe des Manifestationsalters (siehe Anhang für zusätzliche Informationen).

- **2-Methyl-3-Hydroxybutyrazidurie (2M3HBA):** „Die HSD10-Krankheit ist eine seltene, lebensbedrohliche neurometabolische Erkrankung, die durch einen progressiven neurodegenerativen Verlauf, Epilepsie, Retinopathie und progressive Kardiomyopathie gekennzeichnet ist.“ Manifestationsalter: Neugeborenenzeit, Kindesalter, Kleinkindalter.
- **2-Methylbutyrylglycinuria (2MBG):** „Der Mangel der 2-Methylbutyryl-CoA-Dehydrogenase (oder Kurz-/Verzweigketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase; SBCAD) ist gekennzeichnet durch vermehrte Ausscheidung von 2-Methyl-Butyrylglyzin im Urin und erhöhte Plasmaspiegel von 2-Methylbutyryl (C5)-Carnitin. Dieser Stoffwechseldefekt wurde bei weniger als 30 Patienten beschrieben. Die meisten stammten aus der Bevölkerung der Hmong, einer ethnischen Gruppe mit chinesischem Ursprung. Der Phänotyp ist nicht gut definiert. Er reicht von symptomfreien Personen bis zu Patienten mit Muskelhypotonie, Zerebralparese, Entwicklungsverzögerung, Lethargie, Hypoglykämie und metabolischer Azidose. Der Enzymdefekt wird autosomal-rezessiv vererbt. Das SBCAD-Enzym katalysiert im Abbauweg des Isoleuzins die Umwandlung von 2-Methylbutyryl-CoA in Tiglyl-CoA. Die betroffenen Personen haben Mutationen im SBCAD-Gen in der Chromosomenregion 10q25-26. Die Behandlung besteht in proteinarmer Diät und Supplementierung von Carnitin.“ Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit.
- **3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Lyase-Mangel (3HMG):** „Die 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutarazidurie ist ein autosomal-rezessiv vererbter Stoffwechseldefekt mit Aktivitätsmangel der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Lyase, einem Schlüsselenzym der Ketogenese im Abbauweg des Leuzins. Die Krankheit beginnt im 1. Lebensjahr mit Episoden von Azidose und Hypoglykämie, mit Hypotonie und Erbrechen, ausgelöst durch Fasten oder Infekte. Der Azetessigsäure-Test ist negativ, Blut-Ammoniak und Leberfunktion sind oft pathologisch, was zu einer Verwechslung mit dem Reye-Syndrom führen kann. Die formale Diagnose beruht auf der Chromatographie der organischen Säuren im Urin und der Acyl-Carnitine im Plasma, womit charakteristische Metaboliten und fehlende Vermehrung der Ketonkörper nachgewiesen werden. Prophylaktische Maßnahmen sind die Vermeidung von Fastenperioden und die Verordnung einer moderat eiweißreduzierten Diät. Während der akuten Krisen wird Glukose-Lösung i.v. infundiert. Relativ erfolgreich war in einem Fall die chronische Gabe von 3-Hydroxy-Butyrat.“ Manifestationsalter: Alle Altersgruppen.

⁴⁶ Die jeweiligen Kurzdarstellungen und Angaben zum Manifestationsalter stammen von Orphanet
URL: <https://www.orpha.net/> [Zugriff: 18.05.2021].

- 3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Defizienz (3MCC):** *“Der isolierte 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase (MCC)-Mangel ist eine autosomal-rezessive Störung im Abbau des Leucins. MCC ist ein heteromeres mitochondriales Enzym mit Biotin-haltigen Alpha- und kleineren Beta- Untereinheiten. Das Neugeborenen-Screening mit Tandem-Massenspektrometrie hat die ungewöhnlich große Häufigkeit dieser Störung aufgedeckt, in einigen Populationen scheint es die häufigste Organoacidurie zu sein. Die Symptome sind variabel und reichen von einem Beginn im Neugeborenenalter mit schwerer neurologischer Beteiligung bis hin zu deren Fehlen bei Erwachsenen. Bei den meisten Patienten sind Wachstum und Entwicklung normal, bis es im Alter zwischen 2 und 33 Monaten zu akuter Stoffwechselentgleisung kommt. Diese Episoden folgen gewöhnlich einer sonst unerheblichen Infektion oder dem Beginn einer proteinreichen Diät. Symptome sind Erbrechen, Opisthotonus, unwillkürliche Bewegungen, Krampfanfälle, Koma und Apnoe. Die Hauptmetaboliten sind im Urin 3-Methylcrotonylglycin und Isovaleriansäure und im Plasma 3-Hydroxyisovaleryl-Carnitin. Die Patienten sprechen meist auf Infusionen und proteinfreie Diät an. Zwischen den akuten Episoden sind sie symptomlos. Die langfristige Behandlung besteht in einer mäßigen Reduktion des Leucins in der Nahrung und in peroraler Gabe von L-Carnitin und ermöglicht normales Wachstum und Entwicklung.”* Manifestationsalter: Alle Altersgruppen.
- 3-Methylglutaconic aciduria Typ I (3MGA):** *“Die 3-Methylglutacon-Azidurie (3-MGA) Typ I ist ein angeborener Enzymdefekt im Stoffwechsel des Leuzins. Der klinische Phänotyp ist unterschiedlich und reicht von leicht verzögerter Sprachentwicklung bis zu psychomotorischer Retardierung, Koma, Gedeihstörung, metabolischer Azidose und Dystonie. Die Krankheit ist sehr selten, bisher wurden in der Literatur weniger als 20 Patienten beschrieben. Die Symptome setzen meist in der Neugeborenenzeit oder im Säuglingsalter ein, aber die Diagnose wird oft erst in der Kindheit gestellt. Weitere Symptome bei einigen der Patienten waren Hypoglykämie, spastische Tetraparese, Mikrozephalie, fortschreitende neurologische Ausfälle, zerebrale Krampfanfälle, Erbrechen, Atrophie der Basalganglien, schwere Muskelhypotonie und Hepatomegalie. Das Syndrom wird autosomal-rezessiv vererbt. Ursache sind Mutationen im AUH-Gen auf Chromosom 9. Es kodiert die 3-Methylglutaconyl-CoA-Hydratase. Das Enzym ist im Abbauweg des Leuzins aktiv. Da das klinische Bild variabel und unspezifisch ist, erfolgt die Diagnose durch die Messung der Aktivität der 3-Methylglutaconyl-CoA-Hydratase in Fibroblasten oder Leukozyten, quantitative Analyse der Ausscheidung der organischen Säuren im Urin oder, in letzter Zeit, durch NMR-Spektroskopie von Körperflüssigkeiten. Patienten mit dem Typ I der 3-MGA können von den übrigen Formen der 3-MGA (Typen II, III und IV, s. dort) durch das spezifische Muster der Ausscheidung von Metaboliten unterschieden werden: Die Urinkonzentration der 3-Methyl-Glutaconsäure ist sehr hoch (und höher als bei den anderen Formen von 3-MGA), die Methyl-Glutarsäure ist meist nur mäßig erhöht, und eine stark vermehrte Ausscheidung der 3-Hydroxy-Isovaleriansäure wird nur beim Typ I der 3-MGA gesehen. Eine vorgeburtliche Diagnostik sollte möglich sein durch den Nachweis hoher Konzentrationen der 3-Hydroxy-Isovaleriansäure im Fruchtwasser oder durch Bestimmung der Enzymaktivität in kultivierten Amniozyten. Die Behandlung ist hauptsächlich symptomatisch, aber eine Diättherapie mit leichter Einschränkung des Leuzins und mit Supplementierung von L-Carnitin scheint in einigen Fällen hilfreich zu sein.”* Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit.

- **Beta-Ketothiolase Mangel (BKT)⁴⁷:** „Beta-ketothiolase deficiency is an inherited disorder in which the body cannot effectively process a protein building block (amino acid) called isoleucine. This condition also impairs the body's ability to process ketones, which are molecules produced during the breakdown of fats. Signs and symptoms typically appear between the ages of 6 and 24 months. Affected children experience intermittent episodes of ketoacidosis, characterized by vomiting, dehydration, difficulty breathing, extreme tiredness (lethargy), and occasionally, seizures. In severe cases, these episodes can lead to coma. Metabolic stroke is another finding that has been increasingly reported in children with this condition. Ketoacidotic attacks are frequently triggered by infections, periods without food (fasting), or increased intake of protein-rich foods. Beta ketothiolase deficiency is inherited in an autosomal recessive fashion and is caused by pathogenic variants (mutations) in the ACAT1 gene. Treatment involves managing acute crises with intravenous (IV) fluids, glucose, and electrolytes along with bicarbonate. Long-term management involves eating frequently, following a reduced-protein diet, avoidance of high-fat foods, and, in some cases, carnitine supplementation.“ Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit, Kindesalter.
- **Holocarboxylase Synthetase Defizienz (HCS):** „Der Holocarboxylase-Synthetase (HCS)-Mangel ist eine lebensbedrohliche, früh beginnende Form des Multiplen Carboxylase-Mangels (MCD), einem angeborenen Defekt im Biotinstoffwechsel, der unbehandelt gekennzeichnet ist durch Erbrechen, Tachypnoe, Irritabilität, Lethargie, exfoliative Dermatitis und Krampfanfälle, die in ein Koma übergehen können.“ Manifestationsalter: Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit, Kindesalter.
- **Multipler Carboxylase-Mangel (MCD):** „Nach der Ursache werden zwei hauptsächliche Formen der MCD unterschieden: (i) der Biotinidase-Mangel, bei denen in typischen Fällen die Patienten in den ersten Lebensmonaten Symptome unterschiedlichen Schweregrades entwickeln, und (ii) der Holocarboxylase-Synthase-Mangel, bei denen die Betroffenen in der Regel innerhalb von Stunden, Tagen oder Wochen Symptome entwickeln. (...) Ursache des Biotinidase-Mangels sind Mutationen im BTD-Gen (3p25), Ursache des Holocarboxylase-Mangels sind Mutationen im HLCS-Gen (21q22.1). Beide Krankheiten werden autosomal-rezessiv vererbt.“ Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit.
- **Isobutyrylglycinuria (IBG):** „Der Isobutyryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel ist ein angeborener Defekt im Stoffwechsel des Valins. Seine Häufigkeit ist nicht bekannt. Bisher wurde nur 1 Patient über seine Symptome (Anämie, Gedeihstörungen, dilatative Kardiomyopathie, Carnitin-Mangel im Plasma) erkannt und beschrieben. Dagegen wurden mehrere Neugeborene durch Screening mit Tandem-Massenspektrometrie über den Nachweis erhöhter C4-Acylcarnitin-Konzentrationen diagnostiziert. Ursache dieses Stoffwechseldefektes sind Mutationen im ACAD8-Gen (11q25).“ Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit.
- **Malonazidurie (MAL):** „Die Malonazidurie ist eine Stoffwechselkrankheit mit Aktivitätsmangel der Malonyl-CoA-Dekarboxylase (MCD). Die Krankheit ist sehr selten, weniger als 20 Patienten wurden bisher beschrieben. Die klinischen Symptome beginnen in der frühen Kindheit, die Ausprägung ist unterschiedlich. Die meisten Patienten entwickeln sich verzögert. Weitere Symptome sind Muskelhypotonie, zerebrale

⁴⁷ Kurzdarstellung: URL: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/872/beta-ketothiolase-deficiency> [Zugriff: 17.05.2021]

Krampfanfälle, Hypoglykämie, metabolische Azidose, Kardiomyopathie und Diarrhoe. Die Krankheit wird autosomal-rezessiv vererbt. Ursache sind Mutationen im MLYCD-Gen in der Chromosomenregion 16q24. Es kodiert für die Malonyl-CoA-Dekarboxylase, die im Abbauweg des Malonyl-CoA aktiv ist. Es scheint, dass die Hemmung der Fettsäuresynthese durch angehäuftes Malonyl-CoA zumindest für einen Teil der klinischen Symptome verantwortlich ist. Die Malonazidurie wird durch den Nachweis einer erhöhten Konzentration organischer Säuren im Urin (vor allem Malon- und Methylmalonsäure) und einer erhöhten Konzentration von Malonyl-Carnitin im Blut diagnostiziert. Die Diagnose wird durch Bestimmung der Enzymaktivität in kultivierten Hautfibroblasten gesichert. Ein Screening der Neugeborenen ist mit Elektrospray-Ionisation-Tandem-Massenspektrometrie (ESI-MS/MS) durch Nachweis erhöhter Blutspiegel von Malonyl-Carnitin möglich. Die Identifizierung der Mutationen im MLYCD-Gen unterstützt Diagnose und genetische Beratung. Eine vorgeburtliche Diagnostik ist durch Enzym- und DNA-Analyse in Amnionzellen und Chorionzotten möglich. Die Patienten werden mit einer fettarmen und gleichzeitig kohlehydratreichen Diät behandelt. Zu empfehlen sind auch zusätzliche Gaben von Carnitin. Die Prognose der Patienten ist unterschiedlich, die Kinder können schon in der Neonatalperiode sterben.“ Manifestationsalter: Kindesalter.

- **Methylmalonazidurie (MMA):** es gibt verschiedene Formen der Methylmalonazidurie, die sich einteilen lassen in MMA mit Homocystinurie (MMUT, CblA, CblB, CblD (Variante 2)), MMA ohne Homocystinurie (CblC, CblD (klassische Form), CblF, CblJ) und Homozystinurie ohne Methylmalonazidurie (CblD (Variante 1), CblE, CblG):
 - o MMUT (Methylmalonyl-CoA Mutase (MUT)-Mangel: „Die Vitamin B12-resistente Methylmalonazidämie ist ein angeborener Defekt im Stoffwechsel des Vitamins B12 (Cobalamin) und gekennzeichnet durch rezidivierende ketoazidotische Krisen oder Episoden mit Erbrechen, Dehydratation, Muskelhypotonie und intellektuelles Defizit. Die Symptome sprechen nicht auf die Gabe von Vitamin B12 an. Zwei Typen der Vitamin B 12-resistenten Methylmalonazidämie werden unterschieden: *mut0* und *mut-*.“ Manifestationsalter: Neugeborenenzeit, Kleinkindalter, Kindesalter.
 - o MCEE-Mangel: „Methylmalonsäureanämie aufgrund eines Methylmalonyl-CoA-Epimerase-Mangels ist eine seltene angeborene Stoffwechselerkrankung, die durch eine leichte bis mäßige, anhaltende Erhöhung der Methylmalonsäure im Plasma, Urin und Liquor gekennzeichnet ist. Die klinische Präsentation ist variabel und kann mit einer akuten metabolischen Dekompensation mit metabolischer Azidose (mit Erbrechen, Dehydratation, Verwirrung, Halluzinationen) einhergehen, unspezifische neurologische Symptome umfassen oder auch asymptomatisch sein.“ Manifestationsalter: Kleinkindalter, Kindesalter.
 - o MMA ohne Homozystinurie: Vitamin B12-abhängige Methylmalonazidurie: „Die Vitamin B12-sensible Methylmalonazidämie (MA) ist eine angeborene Störung im Stoffwechsel des Vitamin B12 (Cobalamin) und gekennzeichnet durch rezidivierendes ketoazidotisches Koma oder passageres Erbrechen, Dehydratation, Muskelhypotonie und intellektuelles Defizit. Die Symptome sprechen auf die Gabe von Vitamin B12 an. Es existieren drei Typen: CblA, CblB und CblD-variant 2 (*cblDv2*).“ Manifestationsalter: Kindesalter.
 - o MMA mit Homozystinurie; „Methylmalonazidämie mit Homozystinurie ist ein angeborener Fehler im Vitamin-B12- (Cobalamin-)Stoffwechsel und gekennzeichnet durch Megaloblasten-Anämie, Lethargie, Gedeihstörung, Entwicklungsverzögerung, geistige Behinderung und Krampfanfälle. Es gibt vier

Komplementierungsklassen von Cobalaminstörungen (CblC, CblD, CblF und CblJ), die für die Methylmalonazidämie - Homozystinurie verantwortlich sind.“
Manifestationsalter: Alle Altersgruppen.

- o Funktioneller Methioninsynthese-Mangel: „Die Homozystinurie ohne Methylmalonazidurie ist ein angeborener Defekt im Stoffwechsel des Vitamins B12 (Cobalamin) und gekennzeichnet durch Megaloblasten-Anämie, Enzephalopathie und manchmal verzögerte Entwicklung. Biochemische Symptome sind Homozystinurie und Hyper-Homozysteinämie. Es existieren 3 Typen der Homozystinurie ohne Methylmalonazidurie: CblE, CblG und CblD-Variante 1 (CblDv1).“ Manifestationsalter: Alle Altersgruppen.
- **Propionazidämie (PA):** „Die Propionazidämie (PA) ist eine Organische Azidurie mit fehlender Aktivität der Propionyl- Coenzym A(CoA)-Carboxylase. Kennzeichnend sind lebensbedrohliche Krisen durch Stoffwechselentgleisung, neurologische Ausfälle und Kardiomyopathie.“ Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit.

Tabelle 4: Länderübersicht: Organoazidopathien, auf die im ENS nicht gescreent wird

Erkrankung Land	2M3HBA	2MBG	3HMG	3MCC	3MGA	BKT	HCSD	MCD	IBG	MAL	MMA ⁴⁸	PA
Belgien-Flämisch											✓	✓
Belgien-Französisch											✓	✓
Dänemark							49	✓			✓	✓
Estland											✓	✓
Finnland											✓	✓
Island			✓	✓		✓	✓	✓			✓	✓
Israel			✓			✓	✓	✓			✓	✓
Italien ⁵⁰	± ⁵¹	± ⁵¹	✓	✓	± ⁵¹	✓	✓	✓	± ⁵¹	± ⁵¹	✓	✓
Niederlande			✓	✓			49	✓			✓	✓
Nordmazedonien				✓		✓	✓	✓			✓	✓
Norwegen			✓			✓	✓	✓			✓	✓
Österreich											✓	✓
Polen			✓	✓		✓	✓ ⁵²	✓ ⁵²			✓	✓
Portugal			✓	✓							✓	✓
Schweden						✓					✓	✓
Slowakei			✓	✓		✓					✓	✓
Slowenien			✓	✓		✓	✓				✓	✓
Spanien			±	±		±	±	±			±	±

⁴⁸ MMA umfasst MMUT, Cbl Mangel und Vitamin B12-Störungen.

⁴⁹ Anmerkung FBMed: Da auf MCD gescreent wird, müsste die HCSD auch erfasst sein.

⁵⁰ Das Spektrum der untersuchten Erkrankungen im Screening obliegt den jeweiligen Provinzen Italiens und ist somit uneinheitlich.

⁵¹ Siehe URL: <http://www.aismme.org/nuovo/screening.asp> [Zugriff: 18.05.2021]

⁵² Siehe URL: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2022> [Zugriff: 18.05.2021]



Erkrankung Land	2M3HBA	2MBG	3HMG	3MCC	3MGA	BKT	HCSD	MCD	IBG	MAL	MMA ⁴⁸	PA
Ukraine				P/±		P/±	P/±				P/±	
Ungarn			✓	✓		✓	⁴⁹	✓			✓	✓
Usbekistan				P/±							P/±	P/±
Australien											±	±
Neuseeland											✓	✓
Kanada ⁵³	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
USA	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±

Legende: ✓ = bestätigt; ± = regionale Programme; P = Pilotstudie; P/± = Pilotprojekt oder regionales Programm; ? = konnte nicht verifiziert werden

4.1.5 Länderübersicht: Sonstige Störungen

In einigen Ländern werden Neugeborene auf lysosomale Speicherkrankheiten (GSD II, MPS I), auf Störungen des Galaktose-Stoffwechsels (GALE, GALT) oder des Glucose-Stoffwechsels (G6PD) und auf Remethylierungsstörungen gescreent (siehe Tabelle 5). In mehreren Ländern laufen Pilotstudien zum Screenen Neugeborener auf X-chromosomale Adrenoleukodystrophie (X-ALD).

- **Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase Mangel der Klasse I (G6PD):** *“A rare constitutional hemolytic anemia characterized in symptomatic forms by mild to severe chronic hemolysis, which is further exacerbated by oxidative stress and may lead to chronic non-sperocytic hemolytic anemia of variable severity. Variation in glucose-6-phosphate dehydrogenase levels accounts for differences in sensitivity to oxidants, with chronic hemolysis occurring in association with very low enzyme levels, while the majority of affected individuals remain asymptomatic. The most common clinical manifestations are neonatal jaundice and signs and symptoms of acute hemolysis (such as fatigue, back pain, anemia, and jaundice).”* Manifestationsalter: Neugeborenenzeit
- **Uridin-Diphosphat-Galactose-4-Epimerase Mangel (GALE):** *“Der Galaktose-Epimerase-Mangel ist eine sehr seltene, moderate bis schwere Form der Galaktosämie (siehe dort) und gekennzeichnet durch moderate bis schwere Zeichen eines gestörten Galaktose-Stoffwechsels.”* Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit
- **Galaktokinase-Mangel (GALK):** *“Der Galaktokinase-Mangel ist eine seltene, milde Form der Galaktosämie (s. dort) und gekennzeichnet durch früh auftretende Katarakt und das Fehlen der üblichen Zeichen der klassischen Galaktosämie (Fütterprobleme, schlechte Gewichtszunahme, verlangsamtes Wachstum, Lethargie, Ikterus).”* Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit
- **Glykogenose Typ II (Pompe) (GSD II):** *“Die Typ II-Glykogenspeicherkrankheit (GSD II) ist eine lysosomale Speicherkrankheit, die in unterschiedlichem Schweregrad die Skelett- und Atemmuskulatur betrifft und deren infantile Form mit hypertrophischer Kardiomyopathie assoziiert ist.”* Manifestationsalter: Vorgeburtlich, Neugeborenenzeit, Kleinkindalter, Kindesalter, Jugendalter, Erwachsenenalter

⁵³ Regional stark divergierende Programme. Das Screening auf die jeweilige Erkrankung kann gesetzlich verankert sein; es kann ggf. nur einer bestimmten Population offeriert werden oder auf Nachfrage durchgeführt werden. Siehe CORD [5]

- **Mucopolysaccharidosis Typ I (MPS I):** „Die Mukopolysaccharidose Typ 1 (MPS I) ist eine seltene lysosomale Speicherkrankheit aus der Gruppe der Mukopolysaccharidosen. Es gibt drei Varianten, die sich im Schweregrad erheblich unterscheiden: Die schwerste Form ist das Hurler-Syndrom, die leichteste das Scheie-Syndrom. Einen intermediären Phänotyp hat das Hurler-Scheie-Syndrom.“ Manifestationsalter: Alle Altersstufen
 - o „Das Hurler-Syndrom ist die schwerste Form der Mukopolysaccharidose Typ 1 (MPS I), einer seltenen lysosomalen Speicherkrankheit, die durch Skelettanomalien, kognitive Beeinträchtigungen, Herzerkrankungen, Atemwegsprobleme, vergrößerte Leber und Milz, charakteristische Gesichtszüge und reduzierte Lebenserwartung gekennzeichnet ist.“ Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit
 - o „Das Hurler-Scheie-Syndrom ist die intermediäre Form der Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I) zwischen den Extremen Hurler-Syndrom und Scheie-Syndrom. Es ist eine seltene lysosomale Speicherkrankheit mit Deformitäten des Skeletts und verzögerter motorischer Entwicklung.“ Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit
 - o „Das Scheie-Syndrom, die mildeste Form der Mukopolysaccharidose Typ I (MPS I), ist eine seltene lysosomale Speicherkrankheit mit charakteristischen Skelettdeformitäten und verzögerter motorischer Entwicklung.“ Manifestationsalter: Jugendalter, Kindesalter, Erwachsenenalter
- **Remethylierungsstörung (RMD):** „Die Homozystinurie mit Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR)-Mangel ist eine neurometabolische Erkrankung. Die Prävalenz ist nicht bekannt. Die Symptome setzen meist im ersten Lebensjahr mit schweren neurologischen Zeichen, rezidivierenden Apnoen, Mikrozephalie und Krampfanfällen ein. Eine Megaloblastenanämie besteht nicht. Im Kindes-, Adoleszenten- oder Erwachsenenalter beginnende Formen sind gekennzeichnet durch mentalen Abbau und Ataxie. Sehr häufig sind außerdem psychiatrische Auffälligkeiten vom schizophrenen Typ, die evtl. in Zusammenhang mit zerebrovaskulären Ereignissen stehen. Ein weiteres Symptom ist die subakute Degeneration des Rückenmarks. Die Krankheit wird autosomal-rezessiv vererbt. Ursache sind Mutationen im MTHFR-Gen (1p36.3). Der MTHFR-Mangel beeinträchtigt den intrazellulären Stoffwechsel der Folsäure: Die Reduktion von 5,10-Methylen-Tetrahydrofolat zu 5-Methyl-Tetrahydrofolat, dem Methyl donor für die Remethylierung des Homozysteins zu Methionin, ist eingeschränkt oder unterbrochen. Die Folgen sind Methyl-Tetrahydrofolat-Mangel, Homozystinurie und Hypomethioninämie. Befunde der Aminosäurechromatographie, der Nachweis stark erhöhter Homozystein-Plasmaspiegel (>100 Mikromol/L) und eine erniedrigte Konzentration von Methyl-Tetrahydrofolat in Plasma und Liquor führen zur Diagnose. Durch Messung der Enzymaktivität in Lymphozyten oder Fibroblasten wird sie bestätigt. Differentialdiagnosen sind die übrigen Defekte der Homozystein-Remethylierung. Eine vorgeburtliche Diagnostik ist durch molekulare und enzymatische Analyse möglich. Der schwere Enzymmangel wird durch Gabe hoher Dosen von Betain und Supplementierung mit Methionin, Pyridoxin, Vitamin B12 und Fol- oder Folsäure behandelt. Die Prognose ist nicht einheitlich.“ Manifestationsalter: Kleinkindalter, Neugeborenenzeit.
- **X-linked Adrenoleukodystrophie (X-ALD):** „Die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie (X-ALD) ist eine peroxisomale Störung mit zerebraler Demyelinierung und axonaler Dysfunktion im Rückenmark. Die Folgen sind spastische Paraplegie, Nebenniereninsuffizienz und in manchen Fällen testikuläre Insuffizienz.“ Manifestationsalter: Alle Altersgruppen.

Tabelle 5: Länderübersicht: Weitere Störungen, auf die im ENS nicht gescreent wird

Land \ Erkrankung	G6PD	GALE	GALK	GSD II	MPS I	RMD	X-ALD
Aserbaidshon	✓						
Belgien-Flämisch	? ⁵⁴						
Belgien-Französisch	? ⁵⁴						
Griechenland	✓						
Island							P
Israel		✓					P
Italien	?				P±	✓	
Niederlande			✓		✓		P± ⁵⁵
Österreich						✓	
Slowenien							P
Spanien						±	
Taiwan ⁵⁶	✓				✓		
Tschechische Republik						✓	
Turkmenistan	✓						
Kanada⁵⁷	±	±	±	±	±	±	
USA	?	±	±	±	±	?	± ⁵⁸
Brasilien					P ⁵⁹		

Legende: ✓ = bestätigt; ± = regionale Programme; P = Pilotstudie; P/± = Pilotprojekt oder regionales Programm; ? = konnte nicht verifiziert werden

⁵⁴ In Loeber et al. (2021) [14] wurde für Belgien angegeben, dass G6PD regional oder als Pilotprojekt gescreent würde. Dies konnte nicht verifiziert werden.

⁵⁵ Ab dem 1. Januar 2021 können in Gelderland, Utrecht, Flevoland und Noord-Holland Neugeborene auf ALD getestet werden. URL: <https://www.pns.nl/hielprik/ziekten-die-hielprik-opspoor> [Zugriff: 19.04.21].
Siehe auch Barendsen et al. (2020) [2]

⁵⁶ Siehe Chien et al. (2019) [6] und Lin et al. (2020) [13]

⁵⁷ Regional stark divergierende Programme. Das Screening auf die jeweilige Erkrankung kann gesetzlich verankert sein, es kann ggf. nur einer bestimmten Population offeriert werden oder auf Nachfrage durchgeführt werden. Siehe CORD [5]

⁵⁸ Mayo Clinic Laboratories (Rochester, Minnesota): LSD/X-ALD Newborn Screen URL: https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/download-setup.php?format=pdf&unit_code=64907 [Zugriff: 20.05.2021]

⁵⁹ Siehe Kubaski et al. (2020) [12]: MPS I und weitere lysosomale Speicherkrankheiten: MPS VI, Fabry Disease, Gaucher Disease, Pompe Disease, Krabbe Disease

4.2 Pilotprojekte zu einem erweiterten Screeningpanel in Deutschland

In Heidelberg und München werden die Pilotprojekte zum Neugeborenen-Screening mit einem erweiterten Spektrum an Stoffwechselerkrankungen fortgesetzt (siehe SN FBMed vom 14.06.2016).

Seit August 2016 können Neugeborene im Rahmen der Studie „Neugeborenenscreening 2020“ (NGS 2020) in Baden-Württemberg, Rheinland-Pfalz und im Saarland zusätzlich zu den Zielerkrankungen des ENS auf weitere 26 angeborene und behandelbare Stoffwechselkrankheiten gescreent werden.⁶⁰ Die Studie wird am Universitätsklinikum Heidelberg durchgeführt und über die Dietmar Hopp Stiftung gefördert. Die Studie wird geleitet von Prof. Gramer (Funktionsärztin Neugeborenencreening), Prof. Hoffmann (Ärztlicher Direktor Klinik Kinderheilkunde) und Dr. Okun (Laborleitung). Jährlich werden im Neugeborenencreening Heidelberg die Proben von mehr als 140.000 Neugeborenen untersucht.

„Die Studie wird nur durchgeführt, wenn nach den Untersuchungen für das Regelscreening noch genügend Restmaterial aus der Filterpapierkarte zur Verfügung steht. Dies ist aber in der Regel der Fall. Sollte das Restmaterial für die Durchführung der Studie nicht ausreichen, erfolgt hierüber keine Mitteilung und keine Anforderung weiterer Blutproben. Ergeben sich in der Untersuchung der 26 zusätzlichen Stoffwechselkrankheiten Auffälligkeiten, wird dies dem Einsender der Probe (z. B. der Geburtsklinik oder dem Kinderarzt) in jedem Fall mitgeteilt (s. Punkt 3 der Elterninformation). Der Einsender der Probe nimmt dann Kontakt mit der Familie auf. Ein unauffälliges Ergebnis der zusätzlichen Untersuchungen werden wir nicht gesondert berichten.“

Im Rahmen des Pilotprojekts "Erweiterung des Neugeborenencreenings auf angeborene Stoffwechselkrankheiten um 26 Zielkrankheiten" werden die Neugeborenen auf folgende Erkrankungen gescreent:

- Klassische Homocystinurie
- MTHFR-Mangel, Cbl-D-Hcy, Cbl E-, Cbl G-Defekt
- Cbl C-, D-, F-, J-Defekt, Transcobalamin-II-Defekt
- Isolierte Methylmalonazidurie (mut0-, mut-, CblA-, CblB-Defekt)
- Kongenitaler / Maternaler Vitamin B12-Mangel
- Propionazidurie
- Multipler Acyl-CoA Dehydrogenase-Mangel
- HMG-CoA-Lyase-Mangel
- Carnitintransporter-Defekt
- Harnstoffzyklusdefekte, z.B. Citrullinämie Typ I, Argininosuccinatyase-Mangel
- Aromatische-L-Aminosäuredecarboxylase (AADDC)-Mangel

⁶⁰ URL: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/zentrum-fuer-kinder-und-jugendmedizin/i-allgemeine-paediatrie-neuropaediatrie-stoffwechsel-gastroenterologie-nephrologie/ueber-uns/dietmar-hopp-stoffwechselzentrum/leistungsspektrum/diagnostik/neugeborenencreening/pilotprojekt-ngs-2020> [Zugriff: 17.05.2021]

Im Zeitraum von August 2016 bis März 2017 wurden 32.351 Neugeborene im Rahmen des Pilotprojektes NGS 2020 untersucht ⁶¹: Von fünf identifizierten Patienten (+ 1 Geschwisterkind) hatte ein Neugeborenes Citrullinämie Typ 1, ein Neugeborenes wies einen HMG-CoA-Lysemangel auf und 3 Neugeborene zeigten einen Vitamin B12-Mangel maternal (+ 1 Zwillingskind mit maternalem Vitamin B12-Mangel).

Im Rahmen der Studie NGS2020 wurde u. a. ein Verfahren entwickelt und evaluiert, um Propionazidämie (PA), Methylmalonazidurie (MMA) und kombinierte Remethylierungsstörung (MMACBL) aus Trockenblutkarten zu identifizieren. Das Verfahren zur Identifikation dieser Störungen wurde in Monostori et al. (2017) [17] beschrieben. In einem Multiplex-Ansatz (Second-Tier-Test mit Flüssigkeitschromatografie und Tandemmassenspektrometrie) werden gleichzeitig die Biomarker 3-Hydroxypropion-Säure, Methylmalonsäure und Methylzitronensäure (methylcitric acid) für PA, MMA respektive MMACBL bestimmt. Die Validierung erfolgte unter Verwendung von Neugeborenen- und Folgeproben von Patienten mit bestätigter PA oder MMACBL.

Die Arbeitsgruppe um Hohenfellner et al. (2019) [9] führte eine Pilotstudie zum Screening Neugeborener auf Zystinose und Spinaler Muskelatrophie durch. Zwischen Januar 2018 und Mai 2019 wurden 257.734 Neugeborene auf Zystinose und 200.901 Neugeborene auf SMA in Deutschland (Bayern, Nordrhein-Westfalen) gescreent. Im Labor in München wurden 200.901 Proben auf SMA und Zystinose untersucht und im Labor in Hannover 56.833 Proben auf Zystinose. Über das Screening auf Zystinose wurde ein Kind (Homozygot für 57kb Deletion) identifiziert. Ein weiteres Kind wurde als Träger (Heterozygot für 57kb Deletion mit zusätzlicher Promotor-Variante) über das Screening entdeckt. Das Pilotprojekt zum Screenen Neugeborener auf Zystinose lief am 14.08.2019 aus. ⁶²

Im Labor Becker und Kollegen wird im Rahmen zur Erweiterung des Screeningumfangs in einem Modellprojekt⁶³ seit August 2012 angeboten aus der gleichen Blutprobe wie das NGS auf folgende Erkrankungen zu untersuchen:

- Carnitin-Mangel (primär-systemisch; Carnitin-Transporter-Störung)
- Citrullinämie
- Galaktokinase-Mangel
- Hydroxy-Methyl-Glutaryl-CoA-Lyase-Mangel
- Malonazidurie
- Methylmalonazidurie und Störungen im Vitamin B12-Stoffwechsel
- Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel
- Propionazidämie
- Remethylierungs-Störungen (MTHFR, CblD, CblE, CblG)

Im Jahr 2015 waren Zwischenergebnisse von Röschinger et al. [20] nach Untersuchung von 300.000 Neugeborenen veröffentlicht worden. Die Autorengruppe empfahl die Aufnahme der Tyrosinämie Typ I, der Propionazidämie, der Methylmalonazidurie und Vitamin B12-abhängiger Störungen in das Neugeborenen-Screening (siehe STN der FBMed vom 14.06.2016).

⁶¹ URL: https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fileadmin/pressestelle/pressemappen/2017/15052017/03_Faktenblatt_Entwicklung_Neugeborenencreening.pdf [Zugriff: 25.05.2021]

⁶² URL: https://www.labor-becker.de/fileadmin/user_upload/NS_CysSMA.pdf [Zugriff: 25.05.2021]

⁶³ URL: <https://www.labor-becker.de/leistungsverzeichnis/stichwort/neugeborenen-screening.html> [Zugriff: 25.05.2021]

5 Zusammenfassung

- Die Screeningprogramme der untersuchten Länder sind heterogen. Sowohl das Spektrum der Erkrankungen als auch die Zahl der Zielerkrankungen variieren sehr.
- Fast in allen aufgeführten Länder werden Neugeborene auf Hypothyreose (CH) und Phenylketonurie (PKU) gescreent. In 35 von 55 Ländern wird auf Mukoviszidose gescreent.
- Auf Mukoviszidose und die 16 Zielerkrankung des EWS screenen die Niederlande, Italien, Kanada und die USA.
- In 28 Ländern werden Neugeborene auf bis zu 8 weitere Störungen des Aminosäure-Metabolismus gescreent: am häufigsten finden sich die Zielerkrankungen Homozystein (HCY), Zitrullinämie (CIT I/CIT II), Argininsuccinat-Lyase-Defizienz (ASA), Argininämie (ARG) und Tyrosinämie Typ II in den Screeningprogrammen der aufgelisteten Länder.
- In 25 Ländern werden Neugeborene auf bis zu 6 weitere Störungen des Fettsäure-Metabolismus gescreent. Am häufigsten finden sich die Zielerkrankungen Carnitin-Transporter-Mangel (CUD) und die Glutarazidurie Typ II (GA II) in den Screeningprogrammen der aufgelisteten Länder.
- In 25 Ländern werden Neugeborene auf bis zu 12 Organoazidopathien gescreent, auf die in Deutschland im Rahmen des EWS nicht gescreent wird. In allen 25 Ländern wird auf Methylmalonazidurie (MMA, MMUT, Cbl Mangel, Vitamin B12-Störungen) und in 24 Ländern auf Propionazidämie (PA) gescreent. In etwa der Hälfte der aufgeführten Länder wird auf Beta-Ketothiolase Mangel (BKT), den isolierten 3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase (MCC)-Mangel (3MCC), die 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutarazidurie (3HMG) oder den multiplen Carboxylase-Mangel (MCD) gescreent.
- Weitere Erkrankungen auf die Neugeborene gescreent werden sind lysosomale Speicherkrankheiten (GSD II, MPS I), Störungen des Galaktose-Stoffwechsels (GALE, GALT) oder des Glucose-Stoffwechsels (G6PD), Remethylierungsstörungen (RMD) und X - chromosomale Adrenoleukodystrophie (X-ALD).
- Die beiden Pilotprojekte zur Erweiterung des Neugeborenen-Screenings in Heidelberg und München laufen weiter.
- Ein Schwerpunkt der Pilotprojekte liegt auf der Identifizierung von Neugeborenen mit Organoazidopathien (z. B. Propionazidurie, Methylmalonazidurie und Vitamin B12-abhängige Störungen).

6 Fazit

Die Screeningprogramme der verschiedenen Länder sind sehr heterogen. Die Screeningprogramme wurden durch Aufnahme neuer Zielerkrankungen teilweise erheblich erweitert. Besonders im Bereich der Organoazidopathien wurde in mehr als 40 % der dargestellten Länder auf Propionazidämie und auf Methylmalonazidurie gescreent.

Referenzen

1. **Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children.** Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) [online]. Rockville (USA): Health Resources and Services Administration (HRSA); 2018. [Zugriff: 19.04.21]. URL: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>
2. **Barendsen RW, Dijkstra IME, Visser WF, Alders M, Blik J, Boelen A, et al.** Adrenoleukodystrophy newborn screening in the Netherlands (SCAN Study): The X-Factor. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:499.
3. **Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, Dardenne D, Bours V, Hiligsmann M, et al.** Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord* 2019;29(5):343-349.
4. **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).** Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision German Modification Version 2020 (ICD-10-GM Version 2020): Kapitel IX Krankheiten des Kreislaufsystems (I00-I99), Krankheiten der Arterien, Arteriolen und Kapillaren (I70-I79) [online]. Köln (GER): BfArM; 2020. [Zugriff: 04.05.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-i70-i79.htm>.
5. **Canadian Organization of Rare Diseases (CORD).** Newborn screening in Canada: status report [online]. updated 03.09.2015. Toronto (CAN): CORD; 2015. [Zugriff: 20.05.2021]. URL: <https://www.rarediseases.ca/content/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf>.
6. **Chien YH, Hwu WL, Lee NC.** Newborn screening: Taiwanese experience. *Ann Transl Med* 2019;7(13):281.
7. **Daniel Y, Elion J, Allaf B, Badens C, Bouva MJ, Brincat I, et al.** Newborn screening for sickle cell disease in Europe. *Int J Neonatal Screen* 2019;5(1):15.
8. **Gizewska M, Durda K, Winter T, Ostrowska I, Oltarzewski M, Klein J, et al.** Newborn screening for SCID and other severe primary immunodeficiency in the Polish-German transborder area: experience from the first 14 months of collaboration. *Front Immunol* 2020;11:1948.
9. **Hohenfellner K, Bergmann C, Fleige T, Janzen N, Burggraf S, Olgemöller B, et al.** Molecular based newborn screening in Germany: follow-up for cystinosis. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2019;21.
10. **International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI).** Newborn screening for SCID expands to more countries [online]. Donderry (GBR): IPOPI; 31.03.2021. [Zugriff: 19.04.2021]. URL: <https://e-news.ipopi.org/newborn-screening-for-scid-expands-to-more-countries/>.
11. **Kanegae MPP, Barreiros LA, Sousa JL, Brito MAS, Oliveira EBJ, Soares LP, et al.** Newborn screening for severe combined immunodeficiencies using trecs and krecs: second pilot study in Brazil. *Rev Paul Pediatr* 2017;35(1):25-32.

12. **Kubaski F, Sousa I, Amorim T, Pereira D, Trometer J, Souza A, et al.** Neonatal screening for MPS Disorders in Latin America: a survey of pilot initiatives. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(4).
13. **Lin HY, Lee CL, Chang CY, Chiu PC, Chien YH, Niu DM, et al.** Survival and diagnostic age of 175 Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses (1985-2019). *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):314.
14. **Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR, et al.** Neonatal screening in Europe revisited: an ISNS perspective on the current state and developments since 2010. *Int J Neonatal Screen* 2021;7(1).
15. **Maciel LMZ, Magalhaes PKR, Ciampo I, Sousa MLB, Fernandes MIM, Sawamura R, et al.** The first five-year evaluation of cystic fibrosis neonatal screening program in Sao Paulo State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2020;36(10):e00049719.
16. **Marin Soria JL, Gonzalez de Aledo Castillo JM, Argudo Ramirez A, Lopez Galera RM, Pajares Garcia S, Ribes Rubio A, et al.** [Beginnings, evolution and current situation of the newborn screening programs in Spain]. *Rev Esp Salud Publica* 2021;95.
17. **Monostori P, Klinke G, Richter S, Barath A, Fingerhut R, Baumgartner MR, et al.** Simultaneous determination of 3-hydroxypropionic acid, methylmalonic acid and methylcitric acid in dried blood spots: second-tier LC-MS/MS assay for newborn screening of propionic acidemia, methylmalonic acidemias and combined remethylation disorders. *PLoS One* 2017;12(9):e0184897.
18. **Muru K, Reinson K, Kunnapas K, Lillevali H, Nochi Z, Mosegaard S, et al.** FLAD1-associated multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7(9):e915.
19. **Orphanet: das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs.** Webauftritt [online]. Paris (FRA). [Zugriff: 18.05.2021]. URL: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.
20. **Röschinger W, Sonnenschein S, Schuhmann E, Nennstiel-Ratzel U, Roscher AA, Olgemöller B.** Neue Zielerkrankungen im Neugeborenenenscreening. Empfehlungen aus einem Pilotprojekt. *Monatsschr Kinderheilk* 2015;163(2):142-149.
21. **Silva-Pinto AC, Alencar de Queiroz MC, Antoniazio Zamaro PJ, Arruda M, Pimentel Dos Santos H.** The neonatal screening program in Brazil, focus on sickle cell disease (SCD). *Int J Neonatal Screen* 2019;5(1):11.
22. **Tangeras T, Saeves I, Klingenberg C, Jorgensen J, Kristensen E, Gunnarsdottir G, et al.** Performance of expanded newborn screening in norway supported by post-analytical bioinformatics tools and rapid second-tier DNA analyses. *Int J Neonatal Screen* 2020;6(3):51.

Anhang

Recherche: Quellen

Land/Region	Organisation/Internetquelle
Europa und (potentielle) EU-Kandidaten	International Society for Neonatal Screening (ISNS) URL: https://www.isns-neoscreening.org/ (Zugriff: 19.04.2021) Siehe Publikation Loeber et al. (2021) [14]
International (SCID)	International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies (IPOPI) [10] URL: https://e-news.ipopi.org/newborn-screening-for-scid-expands-to-more-countries/ (Zugriff: 19.04.2021)
Belgien	- URL: http://orphan-europebnl.byethost11.com/4%20Laeremans%20.pdf?i=1 (Zugriff: 18.05.2021) - Belgien französisch: Arrêté du Gouvernement de la Communauté française en matière de dépistage d'anomalies congénitales en Communauté française (Seite 4) URL: https://www.gallilex.cfwb.be/document/pdf/47574_000.pdf (Zugriff: 18.05.2021) - Belgien Flämisch: Bevolkingsonderzoek Aangeboren Aandoeningen URL: https://aangeboren.bevolkingsonderzoek.be/ (Zugriff: 18.05.2021) URL: https://aangeboren.bevolkingsonderzoek.be/wat-zijn-aangeboren-aandoeningen-0 (Zugriff: 18.05.2021)
Irland	Health Service Executive HSE.ie URL: http://www.newbornscreening.ie/ (Zugriff: 05.05.2021)
Italien	Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie (AISMME) - Italian Association Inherited Metabolic Diseases URL: http://www.aismme.org/nuovo/screening.asp (Zugriff: 18.05.2021) Anmerkung: Die Screeningprogramme der verschiedenen Provinzen sind sehr heterogen. Nur auf PKU, CH und CF wird in ganz Italien gescreent.
Niederlande	- Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport URL: https://www.pns.nl/hielprik/ziekten-die-hielprik-opspoor (Zugriff: 19.04.21) URL: https://www.pns.nl/uitbreiding-hielprik-stand-van-zaken (Zugriff: 19.04.21) - The Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (DDRMD) URL: https://ddrmd.nl/general (Zugriff: 18.05.2021)
Österreich	- Neugeborenen Screening / Österreichisches Programm zur Früherfassung von angeborenen Stoffwechselerkrankungen URL: https://www.meduniwien.ac.at/hp/neugeborenen-screening/erkrankungen/ (Zugriff: 04.05.2021) - URL: https://www.meduniwien.ac.at/hp/fileadmin/neugeborenenenscreening/pdf/Ansichtsversion_Folder_Neugeborenen_Screening_Finalversion_11.2019.pdf (Zugriff: 04.05.2021)
Polen	Minister Zdrowia (= Minister für Gesundheit) Neugeborenen-Screening-Programm in Polen 2019-2022-Aktualisiert 18.02.2021 URL: https://www.gov.pl/web/zdrowie/program-badan-przesiewowych-noworodkow-w-polsce-na-lata-2019-2022 (Zugriff: 18.05.2021)
Schweiz	Neugeborenen-Screening Schweiz, Kinderspital Zürich, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich URL: https://www.neoscreening.ch/de/downloads/ (Zugriff: 18.05.2021)
Tschechische Republik	Coordination Centre for Newborn Screening URL: https://www.novorozneckyscreening.cz/en/for-health-care-proessionals (Zugriff: 18.05.2021)
UK	UK Newborn Screening Programme URL: https://www.gov.uk/guidance/newborn-blood-spot-screening-programme-overview (Zugriff: 17.05.2021)

Land/Region	Organisation/Internetquelle
	- Public Health England (PHE) Screening URL: https://www.gov.uk/government/publications/health-professional-handbook-newborn-blood-spot-screening/7-conditions#sickle-cell-disease (Zugriff: 17.05.2021) - Newborn blood spot evaluation update – screening for SCID URL: https://phescreening.blog.gov.uk/2019/10/29/scid-update-bloodspot-screening/ (Zugriff: 17.05.2021)
Australien	- New South Wales (NSW) Health: URL: https://www.schn.health.nsw.gov.au/find-a-service/laboratory-services/nsw-newborn-screening/disorders (Zugriff: 18.05.2021) - URL: https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/conditionsandtreatments/newborn-screening (Zugriff: 18.05.2021)
Neuseeland	National Screening Unit URL: https://www.nsu.govt.nz/pregnancy-newborn-screening/newborn-metabolic-screening-programme-heel-prick-test/about-test (Zugriff: 18.05.2021)
Kanada	- Newborn Screening in Canada Status Report 2015. URL: https://www.raredisorders.ca/content/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf. (Zugriff: 20.05.2021) - Alberta's Newborn Metabolic Screening Program: URL: https://www.alberta.ca/newborn-metabolic-screening.aspx (Zugriff: 18.05.2021) - Ontario: Ministry of Health- Ministry of Long-Term Care: https://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/newborn/ (Zugriff: 20.05.2021) Newborn Screening Ontario (NSO): URL https://www.newbornscreening.on.ca/ (Zugriff: 20.05.2021) URL: https://www.newbornscreening.on.ca/en/disease (Zugriff: 20.05.2021) - Quebec: Official website of the Gouvernement du Québec: URL: https://www.quebec.ca/en/health/advice-and-prevention/screening-and-carrier-testing-offer/blood-and-urine-screening-in-newborns (20.05.2021)
USA	- Advisory Committee of Heritable Disorders in Newborns and Children (ACHDNC) Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) (July 2018) [online] Rockville (USA): Health Resources and Services Administration (HRSA) [1]. URL: https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html (Zugriff: 19.04.21) - Abfrage nach Staaten möglich über: Conditions screened by state: https://www.babysfirsttest.org/newborn-screening/states (Zugriff: 04.05.2021)

Ländercharakteristika: Neugeborenen-Screening (aus Loeber et al. (2021) [14])

Table 1. Country data.

Country	Approx. Population 2020 (Million) ¹	Approx. Number of Infants	Number Screening Laboratories	Average Number Samples Per Lab. ²	Interval Birth- Sampling (hrs)	Interval Sampling- Analysis (Days)	% Infants Screened	Information to Parents Available?	Consent Participation?	Consent Storage?	Length Storage (yrs)	Normal Results Reported to Parents?
Albania (no screening)	3.0	36,000	n.a. ³	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a	n.a	n.a	n.a.
Austria	8.8	87,000	1	87,000	36–72	1–3	>99.5	yes	no	no	10	no
Armenia	3.1	36,000	2 ⁴	36,000	48–96	1–5	99.8	yes	yes	no	Indef.	no
Azerbaijan	9.7	170,000	1	35,000	48–72	3–5	30	yes	no	no	n.d.	n.d.
Belarus	9.8	108,000	1	108,000	72–120	1–5	n.d.	yes	no	no	5	n.d.
Belgium	10.5	117,000	4	30,000	48–120	2	99.8	yes	no	no	5	no
Bosnia- Herzegovina	3.3	28,000	3 ⁴	9000	48–96	1–7	96	no	no	no	10	no
Bulgaria	7.4	61,000	2 ⁴	61,000	72–120	5–10	n.d.	no	yes/no	no	20	n.d.
Croatia	4.2	36,200	1	36,200	48–72	3–5	100	yes	no	no	5	no
Cyprus ⁵	1.1	9500	1	9500	48–168	5–10	>99.9	yes	yes	no	2	no
Czech Republic	10.6	113,000	4 ⁴	56,000	48–72	2.5	100	yes	yes	no	5	no
Denmark	5.6	63,000	1	63,000	48–72	1–2	99.1	yes	yes	yes	indef.	online
Estonia	1.3	13,500	1	13,500	48–72	2–5	99.55	yes	yes	no	>25	no
Finland	5.5	45,000	1 ⁴	45,000	48–120	1–5	99	yes	yes	no	varies	online
France	67	760,000	16	47,000	48–72	2–3	99.96	yes	yes ⁶	no	1	no
Georgia	3.7	48,500	1	48,500	48–72	14–15	100	yes	no	no	15	no
Germany	80	787,000	11	71,000	36–72	2–3	100	yes	yes	yes	<1	no
Greece	10.5	80,000	1	89,000	48–72	6–8	100	yes	no	no	2	no
Hungary	10	90,000	2	50,000	48–72	3–4 *	99.99	yes	no	no	indef.	no
Iceland	0.35	4500	1	4500	48–72	3–5	100	yes	yes	yes	indef.	online
Ireland	4.9	59,700	1	59,700	72–120	1–2	>99.5	yes	yes	yes	10	no
Israel	9.2	194,000	1	194,000	36–72	1–3	99.8	yes	no	no	5	online
Italy	60.5	434,000	15	28,900	48–72	1–4	96.7	yes	no	no	2–10	no
Kazakhstan	18.7	402,000	21	20,000	24–72	1–2	96.5	yes	yes	no	3	no
Kosovo	1.8	25,000	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a	n.a	n.a	n.a.
Kyrgyzstan	7.0	160,000	1	32,000	48–72	3–5	30	yes	no	no	n.d.	n.d.
Latvia	1.9	20,800	1	20,000	48–72	5–7	98.5	yes	yes	no	7	online

Fortsetzung: Ländercharakteristika Neugeborenen-Screening

Country	Approx. Population 2020 (Million) ¹	Approx. Number of Infants	Number Screening Laboratories	Average Number Samples Per Lab. ²	Interval Birth- Sampling (hrs)	Interval Sampling- Analysis (Days)	% Infants Screened	Information to Parents Available?	Consent Participation?	Consent Storage?	Length Storage (yrs)	Normal Results Reported to Parents?
Lithuania	2.8	24,600	1	24,600	48–96	2–9	99.6	yes	yes	no	20	no
Luxembourg	0.6	7200	1	7200	48–72	4	>99	yes	yes	no	indef.	no
Malta	0.48	4400	2 ⁴	4400	72–120	5	99.7	yes	yes	no	indef.	no
Moldova	3.5	37,400	1	37,400	>48	30	92.3	yes	yes	no	0	n.d.
Montenegro	0.62	7200	1	7200	24–72	1–3	100	no	no	no	0.5	no
Netherlands	17.8	168,500	5	34,000	72–96	1–3	99.3	yes	yes	yes	5	mail
North Macedonia	2.1	20,000	1	20,000	32–72	3	>98	yes	no	yes	3	no
Norway	5.3	55,500	1	55,500	48–72	1–3	>99	yes	yes	yes	indef.	no
Poland	38.4	373,000	6	62,000	48–96	3	99.8	yes	yes	yes	5	online
Portugal	10.3	87,300	1	87,300	48–72	1–3	99.5	yes	yes	no	5	online
Romania ⁷	19.6	185,600	5	31,500	48–72	18	85	yes	yes	no	5	no
Russia	142	1,670,000	78 ⁴	20,000	48–72	3–5	90–92	yes	yes	no	3	n.d.
Serbia	7.0	65,000	2	32,500	48–72	3–5	99	yes	no	no	5	no
Slovakia	5.4	57,000	1	57,000	72–96	2–3	100	yes	yes	no	indef.	no
Slovenia	2.07	20,000	1	20,000	48–72	1–2	>99	yes	no	no	indef.	no
Spain	46.5	372,000	15	24,800	24–72	3–10	99.2	yes	yes	yes	5–indef	mail
Sweden	10	116,000	1	116,000	48–72	1–3	>99.5	yes	yes	yes	indef.	no
Switzerland	8.1	88,000	1	88,000	72–96	2	>99.9	yes	yes	yes	indef.	no
Tajikistan (no screening)	9.4	291,000	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Turkey	84.3	1,300,000	2	650,000	48–72 [*]	1–2	97	yes	yes	yes	5	no
Turkmenistan	6.0	110,200	1	35,000	48–72	3–5	30	yes	no	no	n.d.	n.d.
United Kingdom	66.6	760,000	16	47,500	120	3–4	96.5	yes	yes	no	>5	mail
Ukraine	43.7	393,000	7	56,100	48–72	3	n.d.	yes	yes	n.a.	<0.5	mail
Uzbekistan	31.3	760,600	14	54,000	72–96	10.	95	yes	yes	n.d.	1	n.d.

Colour indications countries: EU member (brown), candidate EU member (fuchsia), potential candidate EU member (green), EFTA member (blue), Europe-other (purple). ¹ <https://worldpopulationreview.com/> (visited 14 November 2020); ² in larger countries, numbers vary largely; ³ n.d. = no data; n.a. = not applicable; ⁴ not all laboratories carry out the whole screening panel; ⁵ data regarding northern part of the Cyprus island not included; ⁶ France only consented to cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) analysis; ⁷ Romania total newborns includes Romanian infants born elsewhere; % screened excludes private labs.

Fragenkatalog: ISNS SURVEY NBS in Europe 2020

Quelle: Loeber et al (2021) [14]

Country and author(s) of the report
Email
Number of Laboratories in your country dedicated to Newborn Screening (please elaborate if possible)
Number of newborns screened in 2019 (What is your coverage?)
Is newborn screening in your country free of charge?
Numbers and type of disorders you screen for July 1st 2020
Type of collection paper used
Is your reporting based on a 5-day week or have you expanded your reporting to weekends for various reasons (if yes, please elaborate)?
Is oral and / or written informed consent necessary? (If yes, do you think this influence the coverage?)
What is the recommended sampling time in your country?
What is the average time between blood sampling and analysis in the screening laboratory?
How are the Guthrie cards transported from the maternity units to the screening laboratories (regular mail, courier, special conditions)?
What is the average time until the completion of confirmatory biochemical diagnostic testing? (if it differs depending on the disease please elaborate)
Do you report normal results to the parents? If yes, by which method? (eg mail, online etc)
Do you take repeat DBS samples? For which disorders, when and how?
How do you report abnormal results from the screening laboratory and do you ask for a new DBS sample together with the diagnostic testing?
Is there available information material for prospective parents? If yes, in what form (eg online, pamphlet)?
Is there a specific policy regarding storing of Guthrie cards? (storing time?)
Do you use internal/external Quality Controls? If yes, which one(s)?
Did you observe a positive/negative trend compared to previous years as far as the numbers of newborns screened?
Did you observe a positive/negative trend compared to previous years as far as disease frequency is concerned for any of the screened disorders?
Please elaborate on any changes in Newborn screening in your country as far as the following is concerned: 1. Extra disorders/tests added or removed 2. Important changes in cutoff limits or ways for deciding recalls? 3. Prominent analytical developments? 4. New pilot studies (how would you provide external quality assurance to these tests)? 5. Numbers of screening laboratories in your country? 6. Changes in equipment? 7. Newborn screening policies? 8. Anything unusual during the past year (eg. surviving an earthquake)
Please elaborate on any plans for the future you might have
Publications in peer-reviewed journals, annual epidemiological reports
Anything further important that has happened in your country the last year that you wish to add?



Recommended Uniform Screening Panel (RUSP)

Quelle: Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children [1]

Recommended Uniform Screening Panel
Core Conditions
(As of July 2018)

Core Condition	Metabolic Disorder			Endocrine Disorder	Hemoglobin Disorder	Other Disorder
	Organic acid condition	Fatty acid oxidation disorder	Amino acid disorder			
Propionic Acidemia	X					
Methylmalonic Acidemia (methylmalonyl-CoA mutase)	X					
Methylmalonic Acidemia (Cobalamin disorders)	X					
Isovaleric Acidemia	X					
3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency	X					
3-Hydroxy-3-Methylglutaric Aciduria	X					
Holocarboxylase Synthase Deficiency	X					
β-Ketothiolase Deficiency	X					
Glutaric Acidemia Type I	X					
Carnitine Uptake Defect/Carnitine Transport Defect		X				
Medium-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X				
Very Long-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X				
Long-chain L-3 Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency		X				
Trifunctional Protein Deficiency		X				
Argininosuccinic Aciduria			X			
Citrullinemia, Type I			X			
Maple Syrup Urine Disease			X			
Homocystinuria			X			
Classic Phenylketonuria			X			
Tyrosinemia, Type I			X			
Primary Congenital Hypothyroidism				X		
Congenital adrenal hyperplasia				X		
S,S Disease (Sickle Cell Anemia)					X	
S, β-Thalassemia					X	
S,C Disease					X	
Biotinidase Deficiency						X
Critical Congenital Heart Disease						X
Cystic Fibrosis						X
Classic Galactosemia						X
Glycogen Storage Disease Type II (Pompe)						X
Hearing Loss						X
Severe Combined Immunodeficiencies						X
Mucopolysaccharidosis Type 1						X
X-linked Adrenoleukodystrophy						X
Spinal Muscular Atrophy due to homozygous deletion of exon 7 in SMN1						X



Fortsetzung RUSP

Recommended Uniform Screening Panel¹
SECONDARY² CONDITIONS³
 (As of July 2018)

Secondary Condition	Metabolic Disorder			Hemoglobin Disorder	Other Disorder
	Organic acid condition	Fatty acid oxidation disorders	Amino acid disorders		
Methylmalonic acidemia with homocystinuria	X				
Malonic acidemia	X				
Isobutyrylglycinuria	X				
2-Methylbutyrylglycinuria	X				
3-Methylglutaconic aciduria	X				
2-Methyl-3-hydroxybutyric aciduria	X				
Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency		X			
Medium/short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency		X			
Glutaric acidemia type II		X			
Medium-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency		X			
2,4 Dienoyl-CoA reductase deficiency		X			
Carnitine palmitoyltransferase type I deficiency		X			
Carnitine palmitoyltransferase type II deficiency		X			
Carnitine acylcarnitine translocase deficiency		X			
Argininemia			X		
Citrullinemia, type II			X		
Hypermethioninemia			X		
Benign hyperphenylalaninemia			X		
Biopterin defect in cofactor biosynthesis			X		
Biopterin defect in cofactor regeneration			X		
Tyrosinemia, type II			X		
Tyrosinemia, type III			X		
Various other hemoglobinopathies				X	
Galactoseplimerase deficiency					X
Galactokinase deficiency					X
T-cell related lymphocyte deficiencies					X

1. Selection of conditions based upon "Newborn Screening: Towards a Uniform Screening Panel and System." *Genetic Med.* 2006; 8(5) Suppl: S12-S252" as authored by the American College of Medical Genetics (ACMG) and commissioned by the Health Resources and Services Administration (HRSA).
2. Disorders that can be detected in the differential diagnosis of a core disorder.
 Nomenclature for Conditions based upon "Naming and Counting Disorders (Conditions) Included in Newborn Screening Panels." *Pediatrics.* 2006; 117 (5) Suppl: S308-S314.

Liste potentieller Zielerkrankungen

Abk.	Erkrankung	Synonyme	OMIM	Störung	ICD10	Anmerkungen
2M3HBA	2-Methyl-3-Hydroxybutyrazidurie	HSD10 Krankheit HSD10-Mangel 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel MHBD-Mangel 2-Methyl-3-hydroxybutyric aciduria 3-hydroxy-2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase II deficiency 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 10 deficiency HSD10 mitochondrial disease;	300438	OA	E72.8	X-chromosomal-dominant Prävalenz: <1 / 1.000.000
2MBG	2-Methylbutyryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	2-Methylbutyrazidurie 2-Methylbutyrylglycinuria Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel kurz/verzweigt-kettige Entwicklungsverzögerung durch 2-Methylbutyryl-CoA-Dehydrogenase-Mangel SBCAD-Mangel	610006	OA	E71.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000
3HMG	3-Hydroxy-3-Methylglutarazidurie	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Lyase-Mangel HMG-CoA-Lyase-Mangel Hydroxymethylglutarazidurie 3-Hydroxy-3-methylglutaric aciduria HMG-CoA lyase deficiency 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency 3-OH 3-CH ₃ glutaric aciduria	246450	OA	E71.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz unbekannt
3MCC	3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase-Mangel, isolierter	3-Methylcrotonylglycinurie 3-methylcrotonylglycinuria MCC-Mangel 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency 2-methyl-3-OH-butyric aciduria MCCD	210200 210210	OA	E71.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz: 1-9 / 100.000 Isolierter Carboxylase-Mangel
3MGA	3-Methylglutaconazidurie Typ 1	3-Methylglutaconyl-CoA-Hydratase-Mangel MGA1 3MG-CoA-Hydratase-Mangel MGA Typ I Methylglutaconic aciduria	250950	OA	E71.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000
AADC	Aromatische-L-Aminosäuredecarboxylase-Mangel	„A rare, severe, genetic neurometabolic disorder associated with clinical manifestations related to impaired synthesis of dopamine, noradrenaline, adrenaline and serotonin.“ ⁶⁴	608643		G24.8	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000
ARG	Argininämie	Arginase Mangel Hyperargininämie Argininaemia	207800	AS	E72.2	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000 Harnstoffzyklusstörung
ASA	Argininbernsteinsäure-Krankheit	Argininosuccinat-Lyase-Mangel Argininosuccinic aciduria Argininosuccinic acidemia ALS-Mangel Argininosuccinase-Mangel Argininosuccino-Azidurie	207900	AS	E72.2	Autosomal-rezessiv 1-9/ 100.000 Harnstoffzyklusstörung

⁶⁴ Beschreibung aus Orphanet. Auf AADC wird im „Neugeborenen-Screening 2020“ in Heidelberg gescreent.

Abk.	Erkrankung	Synonyme	OMIM	Störung	ICD10	Anmerkungen
BKT	Beta-Ketothiolase Mangel	Beta-ketothiolase deficiency 3-Ketothiolase-Mangel Alpha-Methyl-Acetessigsäure-Azidurie Alpha-Methyl-Acetoacetyl-CoA Thiolase-Mangel 3-Oxo-Thiolase-Mangel Ketoazidose durch beta-Ketothiolase-Mangel Mitochondrialer Acetoacetyl-Coenzym A-Thiolase-Mangel T2-Mangel	203750	OA	E71.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz unbekannt
CIT I	Zitrullinämie Typ I	Argininosuccinat-Synthase-Mangel ASS-Mangel Citrullinämie Typ I CTLN1 Klassische Zitrullinämie Subformen: - akute neonatale Zitrullinämie Typ 1 - adulte Zitrullinämie Typ 1	215700	AS	E72.2	Autosomal-rezessiv Prävalenz: 1-9 / 100.000 Harnstoffzyklusstörung
CIT II	Zitrullinämie Typ II	Citrin-Mangel mit Beginn im Erwachsenenalter CTLN2 Citrullinämie Typ II Zitrullinämie Typ 2 Zitrullinämie mit Beginn im Erwachsenenalter, Typ 2 Zitrullinämie, adulte, Typ 2 Citrullinaemia type II adulter Citrinmangel Citrin deficiency,	603471	AS	E72.2	Autosomal-rezessiv Prävalenz unbekannt Harnstoffzyklusstörung
CUD	Carnitin-Transporter-Mangel	Primärer systemischer Carnitin-Mangel CDSP Carnitin-Aufnahme-Mangel Carnitin-Transporter-Mangel Mangel des Plasmamembranständigen Carnitin-Transporters SPCD Carnitine uptake defect Carnitine transporter deficiency	212140	FAOD	E71.3	Autosomal-rezessiv Prävalenz: -
DECR	2,4-Dienoyl-CoA-Reductase-Mangel	2,4-Dienoyl-CoA reductase deficiency DECR-Mangel mit Hyperlysinämie Progressive Enzephalopathie mit Leukodystrophie durch DECR-Mangel	616034	FAOD	G31.8	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000
G6PD	Favismus	Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase-Defizienz Klasse I Klasse-I-G6PD-Mangel Schwere hämolytische Anämie durch G6PD-Mangel	300908	Sonstige	D55.0	X-chromosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000
GAI	Glutarazidurie Typ II	Multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency Glutaric acidemia type II MADD Glutarazidurie Typ 2 Glutarazidämie Typ 2 MAD-Mangel Subformen - Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel, schwerer neonataler Typ Glutarazidurie Typ 2, schwerer neonataler Typ MAD-Mangel, schwerer neonataler Typ MADD, schwerer neonataler Typ - Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel, milder Typ MADM-mild	231680	FAOD	E71.3	Autosomal-rezessiv Prävalenz: 1-9/ 100.000 (i) Neonataler Beginn mit angeborenen Anomalien (ii) neonataler Beginn ohne Anomalien (iii) mild und/oder später Beginn

Abk.	Erkrankung	Synonyme	OMIM	Störung	ICD10	Anmerkungen
GALE	Galaktosämie Typ III	Galaktosämischer Epimerase-Mangel Uridin-diphosphat-Galactose-4-Epimerase-Mangel Galactosemia type III UDP-galactose-4-epimerase deficiency Galactoepimerase deficiency	230350 606953	Sonstige	E74.2	Autosomal-rezessiv Prävalenz: unbekannt
GALK	Galaktosämie Typ II	Galactokinase-Mangel galaktosämischer Galactokinase deficiency GALK deficiency Galactosemia type 2 GALK-D	230200	Sonstige	E74.2	Autosomal-rezessiv Prävalenz: unbekannt
GSD II	Glykogenose Typ II	Pompe-Krankheit Glycogen Storage disease Type II Alpha-1,4-Glukosidase-Mangel GSD Typ 2 GSD durch Saure-Maltase-Mangel Glykogen-Speicherkrankheit Typ II Glykogen-Speicherkrankheit durch Saure-Maltase-Mangel	232300	Sonstige	E74.0	Autosomal-rezessiv Prävalenz: 1-9 / 100.000
HCY	Homozystinurie klassische	Cystathionin-beta-Synthase-Mangel Homocystinurie durch Cystathionin-beta-Synthase-Mangel CβS deficiency CBS deficiency Homocystinuria Homocystinurie Typ I	236200	AS	E72.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz 1-9 / 100.000
HCSD	Holocarboxylase Synthetase Mangel	Multipler Carboxylase-Mangel, früh-einsetzender Multipler Carboxylase-Mangel, neonataler Holocarboxylase deficiency früh-einsetzender Multipler Carboxylase-Mangel Early-Onset multiple carboxylase deficiency Neonatal form of MCD	253270	OA	E53.8	Autosomal-rezessiv Prävalenz unbekannt
IBG	Isobutyrazidurie	Isobutyrylglycinuria Isobutyryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency	611283	OA	E71.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz unbekannt
MAL	Malonazidurie	MAL Malonyl-CoA decarboxylase deficiency MCD deficiency Malonic aciduria Malonic acidemia	248360	OA	E72.8	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000
MCD	Multipler Carboxylase-Mangel	Es werden zwei Formen unterschieden: • Biotinidasemangel • Holocarboxylase-Mangel (siehe HCSD)	-	OA	E53.8	Autosomal-rezessiv Prävalenz: unbekannt
MET	Methioninämie	Hypermethioninemia Methioninemia Es werden folgende Formen unterschieden:		AS	E72.1	
	MAT I / III	Deficiency of methionine adenosyltransferase MAT deficiency Methionin adenosyl transferase I / III deficiency Hepatic methionine adenosyltransferase deficiency HPT I III Hypermethioninemia types I, III	250850			Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000
	GNMT	Hypermethioninämie durch GNMT-Mangel Glycine N-methyltransferase deficiency GNMT deficiency	606664			Erbgang: k. A. Prävalenz: k. A.
	SAHH	Hypermethioninämie durch S-Adenosylhomocystein-Hydrolase-Mangel S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency	613752			Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000

Abk.	Erkrankung	Synonyme	OMIM	Störung	ICD10	Anmerkungen
MMA	Methylmalonazidurie	Es werden verschiedene Formen unterschieden: - MMA ohne Homozystinurie (MMUT, CblA, CblB, CblDv2) - MMA mit Homozystinurie (CblC, CblD, CblF, CblJ) - Homozystinurie ohne Methylmalonazidurie (CblDv1, CblE, CblG)		OA		
	MMUT	Methylmalonazidurie, Vitamin B12-unabhängige MCM deficiency Methylmalonyl-CoA-Mutase-Mangel Methylmalonyl-Coenzym A-Mutase-Mangel Subtypen: - Methylmalonazidurie, Vitamin B12-unabhängige, Typ mut-Methylmalonyl-CoA-Mutase, partieller Mangel - Complete deficiency of methylmalonyl-CoA mutase Methylmalonazidurie, Vitamin B12-unabhängige, Typ mut 0 Methylmalonyl-CoA-Mutase-Mangel, kompletter Vitamin B12-unresponsive methylmalonic aciduria type mut0	251000		E71.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz: unbekannt
	MCEE-Mangel	Methylmalonazidurie durch Methylmalonyl-CoA-Epimerase-Mangel Methylmalonazidurie durch Methylmalonyl-CoA-Racemerase-Mangel Methylmalonazidämie durch Methylmalonyl-CoA-Epimerase-Mangel	251120		E71.1	Erbgang: k. A. Prävalenz: <1 / 1.000.000
	Cobalamin (Cbl) - Defekt					
	Typ Cbl A	Methylmalonazidurie, Vitamin B12-abhängige, Typ CblA Adenosylcobalamin deficiency MMAA	251100		E71.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1 000 000
	Typ Cbl B	Methylmalonazidurie, Vitamin-B12-abhängige, Typ CblB MMAB	251110		E71.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz: k. A.
	Typ CblDv2	Methylmalonazidurie, Vitamin B12-abhängige, Typ CblDv2	277410		E71.1	Erbgang: k. A. Prävalenz: k. A.
	Methylmalonazidämie - Homozystinurie	Kombinierter Defekt der Adenosylcobalamin und Methylcobalamin-Synthese. Es gibt vier Komplementierungsklassen von Cobalaminstörungen (CblC, CblD, CblF und CblJ)	277380		E71.1	Autosomal-rezessiv oder X-chromosomal-rezessiv Prävalenz: unbekannt
	Typ Cbl C	Methylmalonazidurie mit Homocystinurie Typ CblC CblC-Defekt Kombiniertes Defekt der Adenosylcobalamin und Methylcobalamin-Synthese Typ CblC Cobalamin C-Defekt	277400		E71.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz: unbekannt

Fortsetzung MMA	Typ CblD (klassisch)	CblD-Defekt Cobalamin D-Defekt Kombiniertes Defekt der Adenosylcobalamin und Methylcobalamin-Synthese Typ CblD Methylmalonazidurie mit Homocystinurie Typ cblD	277410	OA	E72.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000
	Typ Cbl F	CblF-Defekt Cobalamin F-Defekt Cobalamin-Transporter-Mangel der lysosomalen Membran Kombiniertes Defekt der Adenosylcobalamin und Methylcobalamin-Synthese Typ CblF Methylmalonazidurie mit Homocystinurie Typ CblF	277380		E72.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000
	Typ Cbl J	CblJ-Defekte Cobalamin J-Defekt Kombiniertes Defekt der Adenosylcobalamin und Methylcobalamin-Synthese Typ CblJ Methylmalonazidurie mit Homocystinurie Typ CblJ	614857		E71.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000
	Methioninsynthase-Mangel	funktioneller Methylcobalamin-Mangel				
	Typ CblE	Methionin-Synthase-Mangel Typ CblE, funktionaler	236270		E72.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000
	Typ CblDv1	Funktionaler Methionin-Synthase-Mangel Typ CblDv1	277410		E72.1	Erbgang: k. A. Prävalenz: k. A.
	Typ CblG	Methionin-Synthase-Mangel, funktioneller, Typ Cbl G	250940		E72.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000
MPS I	Mucopolysaccharidosis Type I	Alpha-L-Iduronidase-Mangel Mukopolysaccharidose Typ I MPS1 MPSI Verschiedene Verlaufsformen/Ausprägungen:		Sonstige	E76.0	Autosomal-rezessiv Prävalenz: 1-9/ 1.000.000
		- Morbus Hurler (M. Hurler): Schwere Verlaufsform MPS1H Mukopolysaccharidose Typ 1H Mukopolysaccharidose Typ IH MPSIH	607014			
		- Morbus Hurler-Scheie (M. Hurler-Scheie) Mittlere Verlaufsform Hurler-Scheie-Variante Mukopolysaccharidose Typ 1H/S Mukopolysaccharidose Typ IH/S MPS1H/S MPSIH/S	607015			
		- Morbus Scheie (M. Scheie) Milde Verlaufsform Mukopolysaccharidose Typ 1S Mukopolysaccharidose Typ IS MPSIS MPS1S	607016			

Abk.	Erkrankung	Synonyme	OMIM	Störung	ICD10	Anmerkungen
M/SCHAD	Hyperinsulinismus durch Kurzketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	Hyperinsulinismus durch Glutamatdehydrogenase-Mangel Hyperinsulinismus durch SCHAD-Mangel Hyperinsulinämische Hypoglykämie durch Kurzketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel SCHAD-Mangel Hyperinsulinemic hypoglycemia due to short chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency	231530	FAOD	E71.3	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1 / 1.000.000
OTC	Ornithin-Transcarbamylase-Mangel	OTC-Mangel Ornithin-Carbamoyltransferase-Mangel OCT deficiency OTC deficiency Ornithine carbamoyltransferase deficiency	311250	AS	E72.4	X-chromosomal-rezessiv Prävalenz: 1-9 / 100.000 Ornithinstoffwechsel-Störung
PA	Propionazidämie	Glycinämie, ketotische Propionazidurie Propionyl-CoA-Carboxylase-Mangel Propionic acidemia Propionic aciduria	606054	OA	E71.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz : 1-9/ 100.000
RMD	Remethylierungsstörung	Homocysteinämie Typ II Hyperhomocysteinämie durch MTHFR-Mangel MTHFR-Mangel Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase-Mangel Remethylation disorders (methylenetetrahydrofolate reductase, methylcobalamine deficiencies)	236250	AS	E72.1	Autosomal-rezessiv Prävalenz: unbekannt
SCAD	Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency	Kurzketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel ACADS-Mangel ; SCAD-Mangel ; SCADD	201470	FAOD	E71.3	Autosomal-rezessiv Prävalenz: unbekannt
TFP	Trifunktionales Protein Defizienz	Trifunctional protein deficiency MTP-Mangel MTP (mitochondriales trifunktionales Protein)-Mangel TFP-Mangel	609015	FAOD	G71.3	Autosomal-rezessiv Prävalenz : 1-9/ 100.000
TYR II	Tyrosinämie Typ II	Tyrosinämie durch Tyrosintransaminase-Mangel Tyrosinämie durch TAT-Mangel Okulokutane Tyrosinämie Palmoplantarkeratose – Hornhautdystrophie Richner-Hanhart-Syndrom	276600	AS	E70.2	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1/ 1.000.000
TYR III	Tyrosinämie Typ III	Tyrosinämie durch 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase-Mangel Tyrosinaemia types III	276710	AS	E70.2	Autosomal-rezessiv Prävalenz: <1/ 1.000.000
X-ALD	X-linked Adrenoleukodystrophy	Addison-Schilder-Syndrom ALD ALD, X-chromosomale Fanconi-Prader-Syndrom Siemerling-Creutzfeldt-Syndrom Adrenoleukomyeloneuropathie (ALMN) Adrenomyeloneuropathie (AMN)	300100 302700	Sonstige	E71.3	X-chromosomal-rezessiv Prävalenz : 1-9/ 100.000

Legende: ICD Kodierung siehe BfArM [4]

Stand: 23.01.2025



Auszug aktuelle RL:

des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern
(Kinder-Richtlinie)

in der Fassung vom 18. Juni 2015
veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.08.2016 B1

zuletzt geändert am 21. März 2024
veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 12.07.2024 B3
in Kraft getreten am 13. Juli 2024

Inhalt

Auszug aktuelle RL:	1
des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie).....	1
C. Spezielle Früherkennungsuntersuchungen	3
I. Erweitertes Neugeborenen-Screening	3
1. Allgemeine Bestimmungen	3
§ 13 Allgemeines	3
§ 14 Geltungsbereich	3
§ 15 Anspruchsberechtigung.....	3
§ 16 Aufklärung und Einwilligung.....	3
§ 17 Zielkrankheiten und deren Untersuchung	4
2. Verfahren.....	6
§ 18 Grundsätze des Screening-Verfahrens.....	6
§ 19 Verantwortlichkeiten.....	7
§ 20 Zeitpunkt der Probenentnahmen.....	7
§ 21 Probenentnahme, Bearbeitung und Dokumentation	8
§ 22 Befundübermittlung	8
§ 22a Befundweitergabe	9
§ 22b Erinnerungsmanagement	10
3. Genehmigung und Qualitätssicherung für Laborleistungen	10
§ 23 Genehmigung für Laborleistungen.....	10
§ 24 Qualifikation der Laborärztin/des Laborarztes	11
§ 25 Anforderungen an die Labore	12
§ 26 Qualitätssicherung.....	12
§ 27 Dokumentation der Laborleistungen	14
§ 28 Evaluation	14
Anlage 2 Elterninformation zum Erweiterten Neugeborenen-Screening.....	16

Stand: 23.01.2025



C. Spezielle Früherkennungsuntersuchungen

I. Erweitertes Neugeborenen-Screening

1. Allgemeine Bestimmungen

§ 13 Allgemeines

(1) Das nach dieser Richtlinie durchzuführende erweiterte Neugeborenen-Screening dient der Früherkennung von angeborenen Stoffwechseldefekten, endokrinen Störungen und Defekten des Blutsystems, Immunsystems und neuromuskulären Systems bei Neugeborenen, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden. Durch das Screening soll eine unverzügliche Therapieeinleitung im Krankheitsfall ermöglicht werden.

(2) Das Screening umfasst ausschließlich die in § 17 als Zielkrankheiten aufgeführten Stoffwechseldefekte, endokrinen Störungen und Defekte des Blutsystems, Immunsystems und neuromuskulären Systems.

§ 14 Geltungsbereich

Die Richtlinie gilt auf Grundlage von § 26 des SGB V für alle zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführten Neugeborenen-Screenings, unabhängig davon, welcher Leistungserbringer sie einleitet oder erbringt.

§ 15 Anspruchsberechtigung

Neugeborene haben Anspruch auf Teilnahme am erweiterten Neugeborenen-Screening entsprechend dieser Richtlinie.

§ 16 Aufklärung und Einwilligung

(1) Die Personensorgeberechtigten (im Folgenden „Eltern“ genannt) des Neugeborenen sind vor der Durchführung des Screenings eingehend und mit Unterstützung eines Informationsblatts entsprechend Anlage 3 durch die gemäß § 19 Absatz 1 verantwortliche Ärztin oder den verantwortlichen Arzt aufzuklären. Wird die Geburt durch eine Hebamme geleitet, kann die Aufklärung durch diese erfolgen, wenn die Rückfragemöglichkeit an eine Ärztin oder einen Arzt gewährleistet ist. Die Inhalte der Aufklärung sind vor der Untersuchung zu dokumentieren.

(2) Zu Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung gilt § 9 Gendiagnostikgesetz (GenDG). Die Aufklärung umfasst insbesondere Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Untersuchung. Die Gendiagnostik-Kommission kann diese Inhalte in Richtlinien nach § 23

Absatz 2 Nummer 3 GenDG konkretisieren. Die Aufklärung umfasst auch die Informationen zur Verarbeitung der personenbezogenen Daten. Den Eltern ist vom Leistungserbringer, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat (im Folgenden „Einsender“ genannt), der Name des beauftragten Labors schriftlich im Untersuchungsheft für Kinder auszuhändigen, mit der Aufforderung den Labornamen bei weiteren erforderlichen Laboruntersuchungen der veranlassenden Ärztin oder dem veranlassenden Arzt mitzuteilen.

(3) Nach der Aufklärung ist eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen. Die Eltern können auf die Bedenkzeit verzichten, so dass unmittelbar nach der Aufklärung die Einwilligung eingeholt und Blut abgenommen werden kann. Die Einwilligung umfasst den Umfang der genetischen Untersuchung auf die unter § 17 genannten Zielkrankheiten und den Umfang der mit der Filterpapierkarte weiterzugebenden und zu verarbeitenden personenbezogenen Daten sowie die Befundübermittlung von der Laborärztin oder vom Laborarzt an die Eltern gemäß § 22 Absatz 1. Teil der Einwilligung ist auch das Einverständnis für den Fall eines auffälligen Befunds in die Befundweitergabe durch die Laborärztin oder den Laborarzt an eine behandelnde Ärztin oder einen behandelnden Arzt im Krankenhaus gemäß § 22 Absatz 2 sowie an eine von den Eltern im Zuge der Befundweiterleitung ausgewählte spezialisierte Einrichtung und die Kontaktaufnahme gemäß § 22a Absatz 1 und 2 sowie das Erinnerungsmanagement gemäß § 22b. Die Einwilligung hat gegenüber der Person zu erfolgen, die die Aufklärung nach Absatz 1 durchgeführt hat und ist mit der Unterschrift zumindest eines Elternteiles zu dokumentieren. Die Eltern erklären mit ihrer Einwilligung zum Screening, dass personenbezogene Daten an das Labor übermittelt werden dürfen und dass die Befundübermittlung an sie durch die Laborärztin oder den Laborarzt erfolgt. Als Nachweis der vorliegenden Einwilligung gegenüber dem durchführenden Labor gilt das Ankreuzen des entsprechenden Feldes auf der Filterpapierkarte. Die Einwilligung kann jederzeit schriftlich oder mündlich mit Wirkung für die Zukunft gegenüber der aufklärenden Person widerrufen werden.

(4) Die Befundweitergabe durch die Laborärztin oder den Laborarzt an eine von den Eltern ausgewählte spezialisierte Einrichtung inklusive der Kontaktaufnahme derselbigen mit den Eltern gemäß § 22a Absatz 1 und 2 sowie an die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt im Krankenhaus nach § 22 Absatz 2 und das Erinnerungsmanagement gemäß § 22b sowie die dazu erforderliche Verarbeitung von personenbezogenen Daten dürfen nur nach vorheriger Information der Eltern und mit ihrer nach Mitteilung eines auffälligen Befunds erklärten ausdrücklichen Einwilligung erfolgen. Die Einwilligung kann jederzeit schriftlich oder mündlich mit Wirkung für die Zukunft gegenüber der aufklärenden Person widerrufen werden.

§ 17 Zielkrankheiten und deren Untersuchung

(1) Im erweiterten Neugeborenen-Screening wird ausschließlich auf die nachfolgenden Zielkrankheiten gescreent:

1. Hypothyreose
2. Adrenogenitales Syndrom (AGS)
3. Biotinidasemangel
4. Galaktosämie
5. Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)

6. Ahornsirupkrankheit (MSUD)
7. Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD)
8. Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCHAD)
9. Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCAD)
10. Carnitinzyklusdefekte
 - a) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel (CPT-I)
 - b) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel (CPT-II)
 - c) Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel
11. Glutaracidurie Typ I (GA I)
12. Isovalerialacidämie (IVA)
13. Tyrosinämie Typ I
14. Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)
15. Sichelzellkrankheit
16. 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA)
17. Vitamin-B12-Mangel
18. Homocystinurie
19. Propionazidämie
20. Methylmalonazidurie

(2) Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 1 bis 4 erfolgt mit konventionellen Laboruntersuchungsverfahren (Nummer 1 und 2 mittels immunometrischer Tests [Radioimmunoassays/Fluoroimmunoassays], Nummer 3 mittels eines photometrischen Tests, Nummer 4 mittels eines photometrischen und fluorometrischen Tests). Für das Screening auf die Zielkrankheit Nummer 2 erfolgt nach einem ersten auffälligen Befund, zur nochmaligen Überprüfung dieses Befunds aus der ersten Trockenblutkarte die Ermittlung eines Steroidprofils mittels Tandemmassenspektrometrie. Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 5 bis 13 wird mittels der Tandemmassenspektrometrie und auf die Zielerkrankung Nummer 14 mittels quantitativer oder semi-quantitativer Polymerase Chain Reaction (PCR) durchgeführt. Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 15 wird mit den Messmethoden Tandemmassenspektrometrie, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie oder Kapillarelektrophorese durchgeführt. Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 16 erfolgt mittels PCR zum Nachweis einer homozygoten SMN 1-Gen-Deletion.

Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 17 bis 20 erfolgt in zwei Untersuchungsschritten; im ersten Schritt werden mittels Tandemmassenspektrometrie mindestens die Leitmetaboliten Propionylcarnitin und Methionin bestimmt; bei auffälligen Werten von Propionylcarnitin oder Methionin (aufgrund laborinternen Standards) erfolgt in einem zweiten Schritt aus der ersten Trockenblutkarte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Tandemmassenspektrometrie eine Überprüfung der folgenden Parameter: Methylmalonsäure, Methylcitrat, 3-OH-Propionsäure, Homocystein.

Für das SCID- und SMA-Screening können sowohl Testverfahren in Form von CE- zertifizierten Medizinprodukten als auch sogenannte hausinterne Standardprozeduren (“In-house SOPs”) zur Anwendung kommen. Die Anwendung von hausinternen Standardprozeduren als Messverfahren setzt voraus, dass diese einer Qualitätssicherung in Form von Ringversuchen unterliegen.

(3) Die Untersuchung weiterer, nicht in Absatz 1 genannter Krankheiten ist nicht Teil des Screenings. Daten zu solchen Krankheiten sind, soweit technisch ihre Erhebung nicht unterdrückt werden kann, unverzüglich zu vernichten. Deren weitere Verarbeitung ist nicht zulässig. Die im Rahmen des Screenings erhobenen Daten dürfen ausschließlich zu den Zwecken verwendet werden, die vorgenannten Zielkrankheiten zu erkennen und zu behandeln sowie für die Qualitätssicherung des jeweiligen Analyseverfahrens des beauftragten Labors, um die Anzahl falsch-positiver und falsch-negativer Screeningbefunde zu verringern.

2. Verfahren

§ 18 Grundsätze des Screening-Verfahrens

(1) Der Erfolg des Screenings ist insbesondere abhängig von der Zuverlässigkeit der Befundergebnisse und der Schnelligkeit, mit der in Verdachtsfällen die Abklärungsdiagnostik durchgeführt und die therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden.

(2) Die Bezeichnung „auffälliger Befund“ umfasst den Verdacht auf das Vorliegen einer Zielerkrankung nach erster Trockenblutkarte sowie den Verdacht auf das Vorliegen einer Zielerkrankung nach zweiter Trockenblutkarte. Als positiver Screeningbefund wird im erweiterten Neugeborenen-Screening ein auffälliger Befund bezeichnet, der das abschließende Ergebnis des Screenings darstellt. Dies ist der auffällige Befund nach zweiter Trockenblutkarte, der auffällige Befund nach erster Trockenblutkarte für die Zielerkrankungen gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 ~~und 16~~ bis 20 sowie der auffällige Befund mit hochgradigem Krankheitsverdacht nach erster Trockenblutkarte.

(3) Zur Überprüfung eines ersten auffälligen Befunds, der durch eine interne Validierungsuntersuchung aus der ersten Trockenblutkarte bestätigt wurde, ist eine zweite Laboruntersuchung anhand einer zweiten Trockenblutkarte (Kontrollkarte) durchzuführen. Das Verfahren und die Verantwortlichkeiten sind dabei die gleichen wie bei der Erstbefundung. Ergibt auch die zweite Untersuchung einen auffälligen Befund, ist eine dem positiven Screeningbefund angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen. Nach Vorliegen eines abschließenden Ergebnisses (nach Kontrolle des auffälligen Erstbefundes in einer erneuten Blutprobe) soll eine genetische Beratung durch einen dafür qualifizierten Arzt/eine dafür qualifizierte Ärztin angeboten werden, außer es liegt ein eindeutig negatives Ergebnis vor.

(4) Abweichend von Absatz 3 Satz 1 erfolgt im Rahmen der ersten Laboruntersuchung für die Zielkrankheit Adrenogenitales Syndrom nach § 17 Absatz 1 Nummer 2 nach einem ersten auffälligen Befund zur nochmaligen Überprüfung dieses Befunds aus der ersten Trockenblutkarte die Laboranalyse gemäß § 17 Absatz 2 Satz 2. Wird der erste auffällige Befund durch eine interne Validierungsuntersuchung bestätigt, ist eine zweite

Laboruntersuchung anhand einer zweiten Trockenblutkarte oder eine Abklärungsdiagnostik durchzuführen und Absatz 3 findet im Übrigen Anwendung.

(5) Abweichend von Absatz 3 ist für die Zielerkrankungen gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 ~~und 16~~ bis 20 oder wenn bereits nach der ersten Laboruntersuchung aus laborärztlicher Sicht ein hochgradiger Krankheitsverdacht besteht, keine zweite Laboruntersuchung anhand einer zweiten Trockenblutkarte, sondern lediglich eine interne Validierungsuntersuchung aus der ersten Trockenblutkarte durchzuführen. Ist die Validierung ebenfalls auffällig, gilt das Screening als positiv und es ist eine dem positiven Screeningbefund angemessene unverzügliche Abklärungsdiagnostik und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen. Nach Vorliegen eines positiven Screeningbefundes soll eine genetische Beratung durch eine dafür qualifizierte Ärztin/einen dafür qualifizierten Arzt angeboten werden.

(6) Zwischen der Abnahme der Probe und der Übermittlung eines auffälligen Befunds sollen nicht mehr als 72 Stunden liegen.

§ 19 Verantwortlichkeiten

(1) Der Leistungserbringer, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat, ist für die Aufklärung, Einholung der Einwilligung, Entnahme der Blutprobe und Probenübermittlung an das Labor verantwortlich. Er hat das Labor mit der Analyse der zugesandten Proben zu beauftragen.

(2) Wurde die Geburt durch eine Hebamme verantwortlich geleitet, so soll sie/er in gegenseitigem Einvernehmen eine gemäß Absatz 1 verantwortliche Ärztin/einen verantwortlichen Arzt benennen. Ist eine Benennung ausnahmsweise nicht möglich, haben die Hebammen die Aufklärung, Einholung der Einwilligung, Entnahme der Blutprobe und Probenübermittlung an das Labor in eigener Verantwortung durchzuführen, wenn die Rückfragemöglichkeit an eine Ärztin/einen Arzt gewährleistet ist.

(3) Die Probenübermittlung erfolgt an eine(n) nach § 23 berechnete(n) Laborärztin/Laborarzt, die/der die Verantwortung für die Laboruntersuchungen nach § 17 und im Falle der vorliegenden Einwilligung nach § 16 die Befundübermittlungen nach § 22 sowie die Befundweitergabe an eine behandelnde Ärztin oder einen behandelnden Arzt im Krankenhaus nach § 22 Absatz 2 sowie an die spezialisierte Einrichtung und Beauftragung dieser zur Kontaktaufnahme mit den Eltern nach § 22a Absatz 1 und 2 trägt.

(4) Die/der die U2-Früherkennungsuntersuchung beim Neugeborenen durchführende Ärztin/Arzt hat sich bei der Untersuchung zu vergewissern, dass die Entnahme der Blutprobe für das erweiterte Neugeborenen-Screening dokumentiert wurde. Ist das Screening nicht dokumentiert, so hat sie/er das Screening nach dieser Richtlinie anzubieten.

§ 20 Zeitpunkt der Probenentnahmen

(1) Der optimale Entnahmezeitpunkt ist das Alter von 48 bis 72 Lebensstunden. Die Blutprobe soll nicht vor vollendeten 36 und nicht nach 72 Lebensstunden entnommen werden. In diesem Zeitfenster versäumte Probenentnahmen müssen unverzüglich nachgeholt werden.

(2) Bei Entlassung vor vollendeten 36 Lebensstunden oder Verlegung soll eine erste Probe entnommen werden. Ein früherer Untersuchungszeitpunkt als 36 Lebensstunden erhöht das

Risiko von falsch-negativen und falsch-positiven Befunden. Bei Entlassung vor 36 Lebensstunden müssen die Eltern daher über die Notwendigkeit eines termingerechten Zweitscreenings informiert werden.

(3) Die erste Probenentnahme soll unabhängig von der Lebensstunde vor einer Transfusion, Kortikosteroid- oder Dopamintherapie durchgeführt werden.

(4) Bei sehr unreifen Neugeborenen (Geburt vor vollendeten 32 Schwangerschaftswochen) muss außer dem Erstscreening nach Absatz 1 ein abschließendes Zweitscreening in einem korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen erfolgen.

(5) Soweit die ausdrückliche Einwilligung der Eltern in die weiteren Untersuchungen nach § 18 und § 20 Absatz 2 Satz 3 und Absatz 4 sowie in die dazu erforderliche Verarbeitung von personenbezogenen Daten entsprechend § 16 Absatz 3 vorliegt, ist das Labor der ersten Untersuchung auch für die weiteren Untersuchungen nach § 18 und § 20 Absatz 2 Satz 3 und Absatz 4 zu beauftragen.

§ 21 Probenentnahme, Bearbeitung und Dokumentation

(1) Bei der Probengewinnung wird natives Venen- oder Fersenblut entnommen, auf speziell dafür vorgesehenes Filterpapier (Filterpapierkarte) aufgetropft und bei Raumtemperatur getrocknet. Die Berechtigung zur Blutentnahme richtet sich nach dem Berufsrecht des jeweiligen Leistungserbringers.

(2) Die Probenentnahme, die Angaben zum Neugeborenen und das Datum der Versendung der Blutprobe sind auf der Filterpapierkarte gemäß Anlage 4 und in geeigneter Weise auch im Untersuchungsheft für Kinder zu dokumentieren, um die Überprüfung der erfolgten Blutentnahme im Rahmen der U2-Früherkennungsuntersuchung zu ermöglichen.

(3) Durch Festlegung geeigneter Maßnahmen ist die eindeutige Probenzuordnung zum Neugeborenen sicher zu stellen.

(4) Die Filterpapierkarte ist an eine/einen zur Durchführung der notwendigen Laborleistungen nach § 23 berechnigte Ärztin/berechnigten Arzt zu senden.

(5) Um die wichtige Übermittlung eines auffälligen Befunds an die Eltern innerhalb von 72 Stunden ab Probenabnahme zu erreichen, soll der Versand der Probe ab Probenabnahme innerhalb von 24 Stunden erfolgen.

(6) Die Ablehnung des Screenings oder der Tod des Neugeborenen vor einer möglichen ersten Blutentnahme nach § 20 sind auf leeren Filterpapierkarten zu dokumentieren und an das Screeninglabor zu senden.

(7) Die Laborärztin oder der Laborarzt bestätigt dem Einsender den Eingang der Blutprobe.

§ 22 Befundübermittlung

(1) Wenn die Untersuchung aus der Blutprobe des Kindes im Labor einen auffälligen Befund ergibt, sind die Eltern zur Abwendung unmittelbarer Gefahren für die Gesundheit des Kindes und zur Gewährleistung einer schnellstmöglichen weiteren Diagnostik unverzüglich durch die/den für die Befundübermittlung verantwortliche Laborärztin oder verantwortlichen Laborarzt mündlich zu unterrichten.

Für diese Befundübermittlung ist die Einwilligung gemäß § 16 Absatz 3 Satz 3 Voraussetzung. Die Eltern sind zur Veranlassung der Entnahme einer weiteren Blutprobe oder zur weiteren Abklärung gemäß § 18 aufzufordern. Bei der Befundübermittlung durch die Laborärztin oder den Laborarzt an die Eltern ist auf die Notwendigkeit einer schnellen, fachkompetenten Abklärung und Weiterbetreuung ausdrücklich und mit Bezug auf die befundete Zielkrankheit hinzuweisen. Die Eltern sind über die nächsterreichbaren, auf die jeweilige Zielerkrankung spezialisierten pädiatrischen Einrichtungen mit 24-stündiger Erreichbarkeit sowie deren Kontaktdaten mit Telefonnummern zu informieren.

(2) Für den Fall, dass das Neugeborene zum Zeitpunkt der Unterrichtung im Krankenhaus behandelt wird, wird abweichend von Absatz 1 zusätzlich zu den Eltern auch die oder der dort behandelnde Ärztin oder Arzt über den auffälligen Befund unterrichtet. Sie oder er ist zur Veranlassung der Entnahme einer weiteren Blutprobe oder zur weiteren Abklärung gemäß § 18 aufzufordern. Es gilt § 16 Absatz 4. Der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt sind auch Kontaktmöglichkeiten (insbesondere Telefonnummern) zu den nächsterreichbaren auf die jeweilige Zielerkrankung spezialisierten pädiatrischen Einrichtungen mit 24-stündiger Erreichbarkeit mitzuteilen.

(3) Datum und Uhrzeit der Befundübermittlung, der Informationsempfänger und das vereinbarte Vorgehen sind durch die Laborärztin oder den Laborarzt zu dokumentieren.

(4) Für ihre Erreichbarkeit zum Zeitpunkt der möglichen Befundübermittlung sind die Telefonnummern und Adressen der Eltern auf einem abtrennbaren Teil der Filterpapierkarte anzugeben. Die schriftliche Einwilligung der Eltern gemäß § 16 umfasst grundsätzlich die Verarbeitung der personenbezogenen Daten, insbesondere der Telefonnummer und Adresse, zum Zwecke der unmittelbaren Kontaktaufnahme im Sinne von Absatz 1. Nach abgeschlossener Diagnostik, Befundübermittlung und Abrechnung sowie eventueller Abklärungsdiagnostik sind die Kontaktdaten unverzüglich zu löschen und die weiteren personenbezogenen Daten zu pseudonymisieren.

(5) Die Eltern werden ohne Vorliegen eines auffälligen Befundes nur auf ihre ausdrückliche Nachfrage von der Laborärztin oder von dem Laborarzt informiert.

§ 22a Befundweitergabe

(1) Mit der Mitteilung eines positiven Screeningbefunds nach § 22 Absatz 1 ist darauf hinzuweisen, dass eine Abklärungsdiagnostik durchzuführen ist. Die Eltern sind ergänzend darüber zu informieren, dass eine Befundweitergabe zum Zwecke der schnellen Terminvereinbarung für eine Abklärungsdiagnostik an eine entsprechende spezialisierte Einrichtung ihrer Wahl durch die Laborärztin oder den Laborarzt erfolgen kann.

(2) Die Laborärztin oder der Laborarzt übermittelt den Befund an eine von den Eltern ausgewählte spezialisierte Einrichtung. Die spezialisierte Einrichtung kontaktiert die Eltern für die Vereinbarung eines Termins zur Abklärungsdiagnostik. Es gilt § 16 Absatz 4.

(3) Die spezialisierte Einrichtung teilt nach Abschluss der Abklärungsdiagnostik den Befund dem für die erste Screeninguntersuchung zuständigen Labor zum Zwecke der Qualitätssicherung des Analyseverfahrens des Labors nach § 26 Absatz 3 mit. Die Befundweitergabe nach Satz 1 und eine dazu erforderliche Verarbeitung von personenbezogenen Daten dürfen nur mit schriftlicher oder in elektronischer Form

vorliegender Einwilligung und nach vorheriger Information der Eltern nach der Mitteilung des Ergebnisses der Abklärungsdiagnostik erfolgen.

§ 22b Erinnerungsmanagement

- (1) Geht keine angeforderte Kontrollkarte nach § 18 Absatz 3 im Labor ein, kontaktiert die Laborärztin oder der Laborarzt die Eltern, um auf die Notwendigkeit der Abnahme einer Kontrollkarte hinzuweisen.
- (2) Geht keine Zweitscreeningkarte nach § 20 Absatz 2 oder 4 im Labor ein, kontaktiert die Laborärztin oder der Laborarzt die Eltern, um auf die Notwendigkeit der Abnahme einer Zweitscreeningkarte hinzuweisen.
- (3) Sind die Eltern nicht in der spezialisierten Einrichtung ihrer Wahl erschienen oder haben keinen Termin für die Abklärungsdiagnostik mit dieser vereinbart, meldet die spezialisierte Einrichtung dies unverzüglich an das für die erste Screeninguntersuchung zuständige Labor zurück. Hat die Laborärztin oder der Laborarzt keinen Befund der Abklärungsdiagnostik bis zu diesem Zeitpunkt der Rückmeldung erhalten, kontaktiert diese beziehungsweise dieser die Eltern, um nochmals auf die Notwendigkeit einer schnellen, fachkompetenten Abklärung und Weiterbetreuung hinzuweisen.
- (4) Für die Verarbeitung der personenbezogenen Daten nach den Absätzen 1 bis 3 ist eine Einwilligung nach § 16 Absatz 4 einzuholen.

3. Genehmigung und Qualitätssicherung für Laborleistungen

§ 23 Genehmigung für Laborleistungen

- (1) Laborleistungen nach dieser Richtlinie dürfen nur nach Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung erbracht und abgerechnet werden, in deren Gebiet die Laborärztin/der Laborarzt zur Teilnahme an der vertragsärztlichen Versorgung zugelassen oder ermächtigt ist. Voraussetzung für die Genehmigung ist, dass die beantragende Ärztin/der beantragende Arzt ihre/seine fachliche Qualifikation nach § 24 nachweist, die Voraussetzungen nach § 25 für das Labor belegt, in dem sie/er die Laborleistungen erbringen will und das Labor die Anforderungen nach § 5 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 bis 4 GenDG erfüllt.
- (2) Die Genehmigung ist unter der Auflage zu erteilen, dass die Laborleistungen nach dieser Richtlinie in einem Labor erbracht werden, das die Voraussetzungen des § 25 erfüllt und die Ärztin/der Arzt den Verpflichtungen zur Qualitätssicherung nach § 26 nachkommt.
- (3) Die Genehmigung ist zu versagen, wenn trotz Vorliegens der in Absatz 1 Satz 2 geforderten Nachweise erhebliche Zweifel an der qualitätsgesicherten Erbringung der Laborleistungen bestehen. Die Zweifel können sich insbesondere daraus ergeben, dass die Verpflichtungen zur Qualitätssicherung nach § 26 in erheblichem Umfang verletzt wurden oder die Laborleistungen aus derselben Blutprobe an verschiedenen Standorten erbracht werden sollen (Verbot des Probensplittings) und dadurch eine qualitätsgesicherte und zeitgerechte Erbringung der Laborleistungen nicht gewährleistet ist.
- (4) Die zuständige Kassenärztliche Vereinigung muss vor der Erteilung der Genehmigung und kann nach der Genehmigung die Labore nach vorheriger Anmeldung und mit

Einverständnis einer/eines das Hausrecht ausübende/n Ärztin/Arztes begehen und auf das Vorliegen der Genehmigungsvoraussetzungen prüfen.

(5) Die Abrechnungsgenehmigung ist der/dem die Laborleistungen erbringende/n Ärztin/Arzt zu entziehen, wenn

- die Genehmigungsvoraussetzungen nach den Absätzen 1 und 3 nicht mehr vorliegen,
- die Auflagen nach Absatz 2 nicht erfüllt werden oder
- das Einverständnis zur Praxisbegehung versagt wird.

(6) Vor dem Entzug der Genehmigung und vor der Ablehnung des Antrags auf Erteilung einer Abrechnungsgenehmigung ist die Ärztin/der Arzt im Rahmen eines Kolloquiums anzuhören, und es soll eine angemessene Frist zur Beseitigung der Gründe für den Entzug der Abrechnungsgenehmigung gesetzt werden, die ein halbes Jahr nicht übersteigt. Satz 1 gilt nicht, wenn die Qualitätsmängel so gravierend sind, dass ein sofortiger Genehmigungsentzug geboten ist.

§ 24 Qualifikation der Laborärztin/des Laborarztes

(1) Die Erbringung der Laborleistungen nach dieser Richtlinie bedarf einer besonderen fachlichen Qualifikation der erbringenden Ärztin/des erbringenden Arztes, die sowohl spezielle Kenntnisse als auch Erfahrung in der Durchführung der Tandemmassenspektrometrie und der quantitativen oder semi-quantitativen PCR sowie zusätzlich der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie oder der Kapillarelektrophorese, sofern das jeweilige Verfahren für das Screening auf die Zielerkrankung Sichelzellkrankheit gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 eingesetzt wird, umfasst.

(2) Die besondere fachliche Qualifikation der Laborärztin/des Laborarztes gilt in der Regel als belegt, wenn sie/er

- a) die Gebietsbezeichnung für Laboratoriumsmedizin führen darf oder über die Fachkunde Laboruntersuchung oder die Zusatz-Weiterbildung fachgebundene Labordiagnostik verfügt und
- b) ihre/seine persönliche Erfahrung in der Erbringung der in Absatz 1 genannten Verfahren dadurch in geeigneter Weise belegt, dass sie/er entweder
 - die Erbringung von jeweils 20 000 Tandemmassenspektrometrien und quantitativen oder semi-quantitativen PCR sowie zusätzlich von jeweils 20 000 Hochleistungsflüssigkeitschromatographien oder Kapillarelektrophoresen, sofern das jeweilige Verfahren für das Screening auf die Zielerkrankung Sichelzellkrankheit gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 eingesetzt wird, für das Jahr glaubhaft macht, welches dem vorgesehenen Tag der Genehmigung vorausgeht, oder
 - die regelmäßige Erbringung der im ersten Spiegelstrich genannten Verfahren über einen Zeitraum von zwei Jahren glaubhaft macht, welche dem vorgesehenen Tag der Genehmigung vorausgehen. Bestehen Zweifel an der persönlichen Erfahrung in der Erbringung von Tandemmassenspektrometrien, Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, Kapillarelektrophoresen und quantitativen oder semi-quantitativen PCR sollen diese im Rahmen eines Fachkolloquiums u. a. anhand der Beurteilung einer Fallsammlung geklärt werden.

§ 25 Anforderungen an die Labore

- (1) Zur Optimierung der internen Qualitätssicherung und der Logistik des Screenings sowie der Wirtschaftlichkeit ist eine Mindestzahl von 50 000 untersuchten Erstscreeningproben innerhalb eines Jahres und in einem Labor Voraussetzung für die Teilnahme am Screening. Die zuständige Kassenärztliche Vereinigung kann die Frist für die Erfüllung der Mindestzahlen in der Anfangsphase einmal um höchstens ein Jahr verlängern.
- (2) Das Labor muss für die durchzuführenden Untersuchungen mit den entsprechenden technischen Einrichtungen ausgestattet sein und über qualifiziertes Personal verfügen. Diese organisatorisch-apparativen Voraussetzungen gelten mit einer Akkreditierung für medizinische Laborleistungen durch die Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAKS GmbH) als belegt.
- (3) Die Genehmigung ist unter der Auflage zu erteilen, dass das Labor, in dem die Laborleistungen erbracht werden sollen, die folgenden Leistungen erbringt:
 - Versendung der Filterpapierkarten an die Leistungserbringer, für die das Labor Laborleistungen nach dieser Richtlinie erbringt und
 - Erstellung und vierteljährliche Aktualisierung eines Verzeichnisses der nächsterreichbaren Zentren mit pädiatrischen Stoffwechselspezialisten oder Endokrinologen oder Hämatologen sowie spezialisierten immunologischen oder neuromuskulären Einrichtungen mit 24-stündiger Erreichbarkeit zur Information nach § 22 Absatz 1.

§ 26 Qualitätssicherung

- (1) Die eindeutige Zuordnung der Proben und der Ergebnisse ihrer Untersuchung zu dem jeweiligen Neugeborenen ist sicherzustellen.
- (2) Die berufsrechtlichen Anforderungen an die persönliche Erbringung von Laborleistungen, insbesondere für die regelmäßige Überprüfung der ordnungsgemäßen Laborgerätee Wartung und -bedienung durch das Laborpersonal, die persönliche Erreichbarkeit und die persönliche Überprüfung der Plausibilität der erhobenen Laborparameter nach Abschluss des Untersuchungsganges im Labor und § 5 GenDG sind zu beachten. Auf die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen wird hingewiesen.
- (3) Es ist sicherzustellen, dass die für die Analyseverfahren festgelegten Grenzwerte laborintern stetig überprüft werden, um falsch-positive Screeningbefunde zu verringern und falsch-negative Befunde zu vermeiden. Hierfür erfolgt ein laborinterner Abgleich der Befunde der jeweiligen Neugeborenen aus dem Screening und der nach § 22a übermittelten Befunde aus der Abklärungsdiagnostik.
- (4) Es ist sicherzustellen, dass innerhalb von 24 Stunden nach Proben-Eingang die Laboruntersuchung durchgeführt und auffällige Befunde unverzüglich übermittelt werden. Die Laborleistung ist zumindest von Montag bis Samstag vorzuhalten. Stellt das Labor Unregelmäßigkeiten bei dem Betreffen der Trockenblutkarten oder dem Probenversand fest, wird der Einsender darüber informiert. Bei wiederholten Unregelmäßigkeiten sollen mit dem Einsender zeitnah weitere Maßnahmen vereinbart werden.

(5) Zur jährlichen Überprüfung des erweiterten Neugeborenen-Screenings müssen die die Laborleistungen erbringenden Ärztinnen und Ärzte im zweiten Quartal jedes Jahres der durch den G-BA gemäß § 28 Absatz 1 beauftragten unabhängigen wissenschaftlichen Institution sowohl patientenanonymisierte, aggregierte Daten als auch die Ergebnisse der Abklärungsdiagnostik in anonymisierter Form in Fällen von positiven Screeningbefunden über ihre Leistungen nach dieser Richtlinie im vorangegangenen Jahr vorlegen.

(6) Folgende Daten sind nach Absatz 5 zu übermitteln:

<i>Labordaten:</i>
Angaben zum Labor
<i>Methoden allgemein:</i>
Analyse-Methoden (inklusive Kit), Filterpapier, Zielparameter, Cut-offs
<i>Organisation:</i>
Angaben zur Organisation (zum Beispiel Tracking, Anbindung an andere Versorgungsstrukturen)
Anzahl der durch die Einsender eingesandten Leerkarten
Anzahl der abgelehnten Screenings
<i>Prozesszeiten:</i>
• Abnahmezeitpunkt (Zeitspanne zwischen Geburt und Blutabnahme) • Versandzeit (Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Laboreingang) • Befundübermittlungszeit (Zeitspanne zwischen Laboreingang und Befundübermittlung)
<i>Gesamtzahlen:</i>
• Anzahl der Erstscreensings (differenziert nach Abnahme- und Gestationsalter, Bundesland) • Anzahl der angeforderten Folgeuntersuchungen (bei Entlassung vor vollendeten 36 Lebensstunden sowie Geburt vor vollendeten 32 Schwangerschaftswochen) - ohne Recall - und eingegangenen Folgekarten differenziert nach: – Abnahme- und – Gestationsalter, – Probenqualität – sonstigem (zum Beispiel Medikamente, Transfusion)
<i>Recall:</i>

• Anzahl der Recalls (Kontrolluntersuchung wegen einer auffälligen ersten Trockenblutkarte), differenziert nach: – Krankheiten – verstorbene Kinder nach Recall – durch Kontrollkarte unauffällig – Kontrollkarte nicht eingegangen • Anzahl der Befunde mit hochgradigem Krankheitsverdacht, bei denen direkt die Abklärungsdiagnostik angefordert wurde
Angaben zur Abklärungsdiagnostik (angefordert, bestätigt, offen, unauffällig)
<i>Screeningbefunde bei angeforderter Abklärungsdiagnostik:</i>
• Screeningbefunde und Zeitpunkt des Ersts Screenings • diagnostische Maßnahmen und Ergebnis
<i>Falsch-negative Befunde:</i>
Sofern vorhanden, Hinweise auf falsch-negative Befunde

(7) Zum Zwecke der einheitlichen Dokumentation stellt die unabhängige wissenschaftliche Institution den Laboren detaillierte Vorlagen für die Übermittlung der Daten zur Verfügung.

(8) Die gemäß § 28 Absatz 1 beauftragte unabhängige wissenschaftliche Institution stellt Auswertungen der Daten in einem Screeningreport dem G-BA jährlich zur Verfügung. Der Screeningreport enthält die Auswertung der Daten aus dem vorletzten Jahr.

§ 27 Dokumentation der Laborleistungen

(1) Die Laborleistungen sind gemäß den Vorgaben in der Anlage 4 auf der eingesandten Filterpapierkarte zu dokumentieren.

(2) Das Labor muss die Einhaltung der jeweils gültigen Datenschutzbestimmungen gewährleisten.

(3) Restblutproben sind unverzüglich nach Abschluss der Ringversuche zur Qualitätssicherung nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, spätestens jedoch nach drei Monaten zu vernichten.

§ 28 Evaluation

(1) Der G-BA beauftragt eine unabhängige wissenschaftliche Institution mit der Erstellung eines jährlichen Screeningreports zur Überprüfung des erweiterten Neugeborenen-Screenings auf der Grundlage der in § 26 Absatz 6 definierten Daten. Der Screeningreport wird dem G-BA jährlich zur Verfügung gestellt und auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.

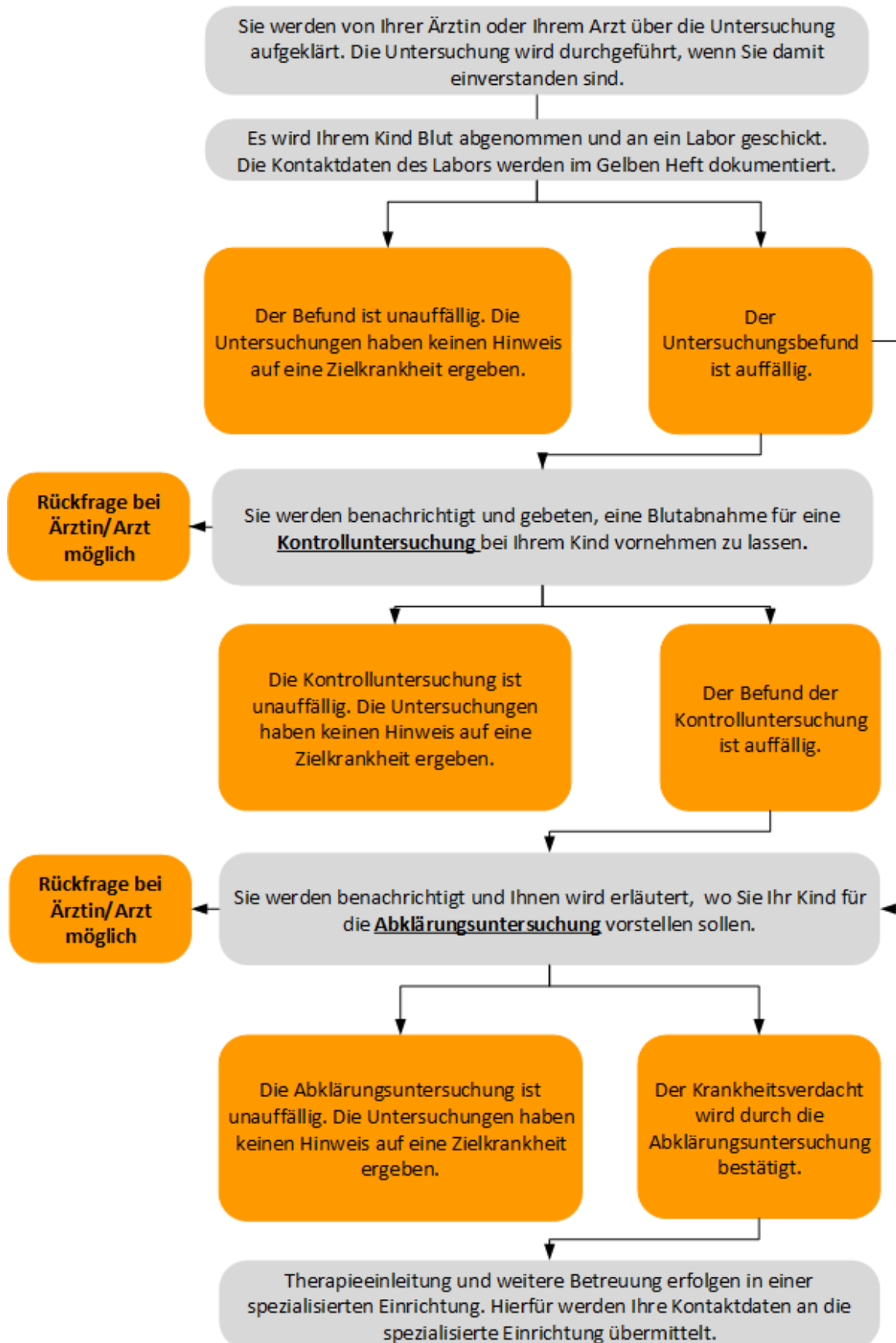
(2) Ergeben sich aus dem Screeningreport weitere Evaluationsfragestellungen, ist zu prüfen, ob eine anlassbezogene Evaluation erfolgen soll. Im Falle der Notwendigkeit einer

anlassbezogenen Evaluation beauftragt der G-BA dazu eine unabhängige wissenschaftliche Institution. Der G-BA wird in einem gesonderten Beschluss die Kriterien festlegen, nach denen die anlassbezogene Evaluation durchgeführt wird.

Anlage 3 Elterninformation zum Erweiterten Neugeborenen-Screening

ERWEITERTES NEUGEBORENEN-SCREENING

Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon-, des Blut-, des Immunsystems und des neuromuskulären Systems bei Neugeborenen



Liebe Eltern,

die meisten Kinder kommen gesund zur Welt und bleiben es auch. Es gibt jedoch seltene angeborene Erkrankungen, die bei Neugeborenen noch nicht durch äußere Zeichen erkennbar sind. Diese Erkrankungen können bei ca. einem von 1 000 Neugeborenen auftreten. Unbehandelt können diese Erkrankungen zu schweren Infektionen, Organschäden, körperlicher oder geistiger Behinderung oder sogar zum Tod führen. Um diese Erkrankungen zu erkennen, wird eine Früherkennungsuntersuchung für alle Neugeborenen angeboten (Erweitertes Neugeborenen-Screening).

Warum werden Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt?

Diese angeborenen Störungen sollen rechtzeitig erkannt werden. Durch eine frühzeitige Behandlung möglichst bald nach der Geburt können die Folgen einer angeborenen Erkrankung dieser Kinder meist vermieden werden. Deshalb finden bei allen Neugeborenen Blutuntersuchungen statt. Diese Untersuchungen werden stetig weiterentwickelt, weitere behandelbare Erkrankungen sind in die Untersuchung eingeschlossen worden.

Wann und wie wird untersucht?

Im Laufe des zweiten bis dritten Lebenstages (36 bis 72 Stunden nach der Geburt), gegebenenfalls zusammen mit der zweiten Vorsorgeuntersuchung Ihres Kindes, der U2, werden wenige Blutstropfen (aus der Vene oder Ferse) entnommen, auf die dafür vorgesehene Filterpapierkarte getropft und nach dem Trocknen sofort zu einem Screeninglabor geschickt. Dort werden die Proben unverzüglich mit speziellen, sehr empfindlichen Untersuchungsmethoden untersucht. Wenn Sie weitere Fragen zur Durchführung des Neugeborenen-Screenings haben, können Sie sich an Ihre Ärztin oder Ihren Arzt wenden oder im Labor anrufen. Die Kontaktdaten des Labors finden Sie im Untersuchungsheft ihres Kindes.

Auf welche Krankheiten wird untersucht?

Hypothyreose, Adrenogenitales Syndrom (AGS), Biotinidasemangel, Galaktosämie, Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA), Ahornsirupkrankheit (MSUD), Fettsäurestoffwechseldefekte (MCAD-Mangel, LCHAD-Mangel, VLCAD-Mangel), Carnitinzyklusdefekte, Glutaracidurie Typ I, Isovalerialanacidämie, Tyrosinämie Typ I, Schwere kombinierte Immundefekte (Severe combined Immunodeficiency, SCID), Sichelzellkrankheit, spinale Muskelatrophie (SMA), **Vitamin-B12-Mangel, Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie** (Krankheiten nachfolgend beschrieben).

In der Summe findet man bei ungefähr einem von 1 000 Neugeborenen eine dieser angeborenen Erkrankungen. In den meisten der betroffenen Familien gab es vorher noch nie derartige Erkrankungen. Da die betroffenen Kinder bei der Geburt noch völlig gesund erscheinen können, ist das Neugeborenen-Screening wichtig, um die Kinder rechtzeitig vor schweren Erkrankungen und deren Folgen, wie z. B. Störungen der geistigen und körperlichen Entwicklung zu bewahren. Die meisten der untersuchten Erkrankungen sind erblich (genetisch) bedingt.

Aus dieser Untersuchung allein lassen sich jedoch in der Regel keine Aussagen über familiäre Veranlagungen ableiten.

Wer erfährt das Testergebnis?

Bei auffälligen Untersuchungsergebnissen wird unverzüglich direkt mit Ihnen Kontakt aufgenommen. Geben Sie deshalb für die Testkarte Ihre Telefonnummer und Ihre Anschrift an, unter der Sie in den ersten Tagen nach der Geburt erreichbar sein werden.

Früherkennung und Frühbehandlung für betroffene Neugeborene sind nur möglich, wenn alle Beteiligten – Eltern, Klinik bzw. Kinderarzt und Screeninglabor – ohne Zeitverlust zusammenarbeiten, damit die Untersuchungsergebnisse rechtzeitig erhoben und kontrolliert werden. Unauffällige Untersuchungsergebnisse werden Ihnen nur auf Ihre persönliche Nachfrage hin mitgeteilt. Die Kontaktdaten des Labors, an das die Blutprobe geschickt wurde, werden im Untersuchungsheft für Kinder dokumentiert.

Was bedeutet das Testergebnis?

Das Ergebnis eines Screening-Testes ist noch keine ärztliche Diagnose. Mit dem Testergebnis können entweder die betreffenden untersuchten Störungen weitgehend ausgeschlossen werden, oder eine weitere diagnostische Untersuchung bei Verdacht auf eine Erkrankung erforderlich machen, z. B. durch eine Wiederholung des Testes. Eine Wiederholung eines Testes kann aber auch notwendig sein, wenn z. B. der Zeitpunkt der Blutabnahme nicht optimal war. In diesen Fällen sollte – vorausgesetzt Sie willigen darin ein – dasselbe Labor die Tests durchführen. Wenn Sie Fragen zur Wiederholung der Untersuchung haben, können Sie im Labor anrufen.

Was müssen Sie tun, wenn der Screeningbefund auffällig ist?

Ihnen wird von einer Ärztin oder einem Arzt mitgeteilt, in welcher spezialisierten Einrichtung Sie mit Ihrem Kind eine Abklärungsuntersuchung durchführen lassen können. Diese ist notwendig, um den Screeningbefund zu überprüfen und eventuell Therapiemaßnahmen einzuleiten. Über die Art der Untersuchung und die Therapiemöglichkeiten werden Sie in dieser Einrichtung umfassend aufgeklärt.

Wie werden diese Krankheiten behandelt?

Die Auswirkungen dieser angeborenen Störungen können mit einer entsprechend frühzeitigen Behandlung vermieden oder zumindest vermindert werden. Die Behandlung besteht in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankung z. B. in einer Spezialdiät, der Verabreichung von bestimmten Medikamenten oder in der Beratung und Anleitung der Eltern zur Durchführung präventiver Maßnahmen. Spezialisten stehen für die Beratung und Betreuung im Verdachts- oder Krankheitsfall zur Verfügung.

Die Teilnahme am Neugeborenen-Screening ist freiwillig. Die Kosten der Untersuchung werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Das Ergebnis der Untersuchung unterliegt der ärztlichen Schweigepflicht und darf nicht ohne Ihre Einwilligung an Dritte weitergegeben werden.

Ihr Einverständnis umfasst das erweiterte Neugeborenen-Screening auf die oben genannten Zielerkrankungen sowie die Verarbeitung der personenbezogenen Angaben zur Durchführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings.

Wir sind mit der Durchführung der Untersuchung, der Verarbeitung der hierfür vorgesehenen Angaben und im Falle eines auffälligen Befunds mit der Befundübermittlung durch die Laborärztin/den Laborarzt einverstanden. Auch sind wir im Falle eines auffälligen Befunds einverstanden mit der Befundweitergabe an eine von uns noch auszuwählende spezialisierte Einrichtung, in der die Abklärungsuntersuchung durchgeführt werden kann, sowie mit der Weitergabe unserer Kontaktdaten an diese zum Zweck der Kontaktaufnahme mit uns.

Wenn sich das Kind noch im Krankenhaus befindet, darf ein auffälliger Befund der behandelnden Ärztin/dem behandelnden Arzt im Krankenhaus durch die Laborärztin/den Laborarzt übermittelt werden, wenn wir hierin nach Befundübermittlung an uns eingewilligt haben.

Im Falle eines nicht abgeklärten auffälligen Befunds sowie einer fehlenden Zweitscreeningkarte sind wir mit der Kontaktaufnahme der Laborärztin/des Laborarztes zwecks Erinnerung einverstanden.

Wir nehmen zur Kenntnis, dass wir im Zuge einer Mitteilung eines auffälligen Befunds am Telefon von der Laborärztin/von dem Laborarzt über das weitere mögliche Vorgehen informiert werden. In diesem Gespräch werden wir um Einwilligung in die

1. Befundweitergabe an eine eventuell im Krankenhaus behandelnde Ärztin oder behandelnden Arzt,
 2. Befundweitergabe an eine von uns dann auszuwählende spezialisierte Einrichtung und
 3. in die Kontaktaufnahme derselben mit uns sowie die Kontaktaufnahme der Laborärztin/des Laborarztes zwecks Erinnerung
- gebeten.

Datum, Unterschrift mindestens eines/r Personensorgeberechtigten

Datum, Unterschrift aufklärende Person

Seit dem Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes im Jahr 2010 werden von der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) beim Robert Koch-Institut neu aufzunehmende Reihenuntersuchungen für genetisch bedingte Erkrankungen bewertet. Für die Reihenuntersuchungen auf Tyrosinämie Typ I und auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit und spinale Muskelatrophie (SMA) hat die GEKO die Einführung der Screenings befürwortet.

Adrenogenitales Syndrom

Hormonstörung durch Defekt der Nebennierenrinde: Vermännlichung bei Mädchen, möglicher tödlicher Verlauf bei Salzverlustkrisen. Behandlung durch Hormongaben (Häufigkeit ca. 1/10 000 Neugeborene).

Ahornsirupkrankheit

Defekt im Abbau von Aminosäuren: geistige Behinderung, Koma, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Spezialdiät (Häufigkeit ca. 1/200 000 Neugeborene).

Biotinidasemangel

Defekt im Stoffwechsel des Vitamins Biotin: Hautveränderungen, Stoffwechselkrisen, geistige Behinderung, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Biotingabe (Häufigkeit ca. 1/80 000 Neugeborene).

Carnitinstoffwechseldefekte

Defekt im Stoffwechsel der Fettsäuren: Stoffwechselkrisen, Koma, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Spezialdiät (Häufigkeit ca. 1/100 000 Neugeborene).

Galaktosämie

Defekt im Verstoffwechseln von Milchzucker: Erblindung, körperliche und geistige Behinderung, Lebersversagen, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Spezialdiät (Häufigkeit ca. 1/40 000 Neugeborene).

Glutaracidurie Typ I

Defekt im Abbau von Aminosäuren: bleibende Bewegungsstörungen, plötzliche Stoffwechselkrisen. Behandlung durch Spezialdiät und Aminosäuregabe (Häufigkeit ca. 1/80 000 Neugeborene).

Hypothyreose

Angeborene Unterfunktion der Schilddrüse: schwere Störung der geistigen und körperlichen Entwicklung. Behandlung durch Hormongabe (Häufigkeit ca. 1/4 000 Neugeborene).

Isovalerialacidämie

Defekt im Abbau von Aminosäuren: geistige Behinderung, Koma. Behandlung durch Spezialdiät und Aminosäuregabe (Häufigkeit ca. 1/50 000 Neugeborene).

LCHAD-, VLCAD-Mangel

Defekt im Stoffwechsel von langkettigen Fettsäuren: Stoffwechselkrisen, Koma, Muskel- und Herzmuskelschwäche, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Spezialdiät, Vermeiden von Hungerphasen (Häufigkeit ca. 1/80 000 Neugeborene).

MCAD-Mangel

Defekt bei der Energiegewinnung aus Fettsäuren: Stoffwechselkrisen, Koma, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Carnitingabe, Vermeiden von Hungerphasen (Häufigkeit ca. 1/10 000 Neugeborene).

Phenylketonurie

Defekt im Stoffwechsel der Aminosäure Phenylalanin: Krampfanfälle, Spastik, geistige Behinderung. Behandlung durch Spezialdiät (Häufigkeit ca. 1/10 000 Neugeborene).

Tyrosinämie Typ I

Defekt im Stoffwechsel der Aminosäure Tyrosin: Bildung schädlicher Stoffwechselprodukte kann zu schwerwiegenden Schädigungen von Leber, Niere, Gehirn und/oder Nerven führen. Behandlung durch Spezialdiät in Kombination mit medikamentöser Behandlung mit Nitisinon (Häufigkeit ca. 1/135 000 Neugeborene).

Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)

Völliges Fehlen einer Immunabwehr: bereits im Säuglingsalter hohe Infektanfälligkeit gepaart mit Infektionskomplikationen. Strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen. Therapie mit Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, Enzyersatztherapie. Verzicht auf Stillen, Lebendimpfungen oder Transfusion unbehandelter Blutprodukte. Unbehandelt versterben die meisten betroffenen Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren (Häufigkeit 1/32 500 Neugeborene).

Sichelzellkrankheit

Verformung der roten Blutzellen (Sichelzellen) führt zu Blutarmut, einer erhöhten Zähflüssigkeit des Blutes und einer schlechteren Sauerstoffversorgung der Organe. Langfristig Organschädigung. Akute Komplikationen u. a. Hirninfarkt, Nierenversagen, Milzinfarkt, Blutvergiftung und Blutarmut. Behandlungsansatz umfasst Aufklärung und Anleitung zu Verhaltensmaßnahmen, Infektionsprophylaxe (z. B. Impfungen), Gabe von Hydroxycarbamid, gegebenenfalls Transfusionen und gegebenenfalls als weiterer Behandlungsansatz die Stammzelltransplantation. Unbehandelt kann es etwa ab dem 3. Lebensmonat zu Symptomen kommen (Häufigkeit ca. 1/3 950 Neugeborene).

Spinale Muskelatrophie (SMA)

Mangel eines bestimmten Proteins (Survival-Motor-Neuron (SMN)-Protein) führt zu einer zunehmenden Muskelschwäche mit rückläufiger Entwicklung der Motorik und Einschränkung der Lungenfunktion. Die Therapie erfolgt medikamentös und symptomatisch (physiotherapeutisch, rehabilitativ, orthopädisch, psychologisch). Die ersten Krankheitssymptome bei Kindern mit infantiler SMA (der häufigsten und schwersten Ausprägung) treten bis zum 6. Lebensmonat auf. Unbehandelt versterben diese Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren (Häufigkeit ca. 1/6 000 bis 1/11 000 Neugeborene).

Vitamin-B12-Mangel

Der Vitamin B12-Mangel kann sowohl aufgrund vegetarischer oder veganer Ernährung (Häufigkeit 1:5.300 – 1:100.000) als auch erblich bedingt (Häufigkeit 1:1000.000) auftreten.

Ein unbehandelter Vitamin B12-Mangel kann z.B. zu Entwicklungsstörungen und Blutarmut führen.

Homocystinurie

Homocystinurie ist eine seltene Stoffwechselerkrankung, die z.B. Entwicklungsstörungen, Sehprobleme und Krampfanfälle verursachen kann (Häufigkeit 1:170.000 – 1:500.000).

Propionazidämie und Methylmalonazidurie

Propionazidämie und Methylmalonazidurie sind seltene Stoffwechselerkrankungen, die z.B. zu Herzerkrankungen und Entwicklungsstörungen führen können (Häufigkeit 1:100.000 – 1:350.000).

Hinweis: Nicht bei allen oben genannten Erkrankungen kann die rechtzeitige Behandlung Krankheitsfolgen vollständig verhindern. Eine frühe Diagnose und eine umgehende Behandlung ermöglichen dem betroffenen Kind in den meisten Fällen eine normale Entwicklung.

Von: [Dr. Stefan Zimmer](#)
An: [REDACTED]
Cc: kinder-rili
Betreff: AW: Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d SGB V | Kinder-RL | VitB12Mangel+weitere Zielerkr
Datum: Donnerstag, 23. Januar 2025 15:21:05

Danke sehr, wir haben die Unterlagen erhalten, werden aber keine Stellungnahme abgeben.

Viele Grüße

Stefan Zimmer
BVHI

Von: [REDACTED]
Gesendet: Donnerstag, 23. Januar 2025 15:01
Cc: kinder-rili <kinder-rili@g-ba.de>
Betreff: Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d SGB V | Kinder-RL | VitB12Mangel+weitere Zielerkr

Sehr geehrte Damen und Herren,

anbei übersenden wir Ihnen Unterlagen für die Wahrnehmung Ihres Stellungnahmerechts § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V zu dem geplanten Beschluss des G-BA zur **Änderung der Kinder-Richtlinie: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening.**

Alle weiteren Informationen entnehmen Sie bitte dem anliegenden Anschreiben.

Vielen Dank im Voraus.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

[REDACTED]
Sachbearbeitung
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

[REDACTED]
Referent
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Gemeinsamer Bundesausschuss | Geschäftsstelle
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

Fon: +49 30-275838-444

Fax: +49 30-275838-405

Mail: 

Internet: <http://www.g-ba.de>

Diese Nachricht ist vertraulich. Sie ist ausschließlich für den im Adressfeld ausgewiesenen Adressaten bestimmt. Sollten Sie nicht der vorgesehene Empfänger sein, so bitten wir um eine kurze Nachricht. Jede unbefugte Weiterleitung, Änderung oder Fertigung einer Kopie ist unzulässig. Die Echtheit oder Vollständigkeit der in dieser Nachricht enthaltenen Information kann vom Absender nicht garantiert werden.

This e-mail is confidential and intended solely for the use of the individual to whom it is addressed. If you are not the intended recipient, be advised that you have received this e-mail in error and that any use, dissemination, forwarding, printing or copying of this e-mail is strictly prohibited. If you have received this e-mail in error please notify G-BA.


Stellungnahme zur Änderung der Kinder-Richtlinie:
**Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen
(Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten
Neugeborenen-Screening**

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

12.02.2025

Alle wesentlichen Punkte sind gut adressiert und integriert. Allerdings haben wir noch folgende wenige Anmerkungen:

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
Änderungsvorschlag: Vitamin-B12-Mangel Der Vitamin B12-Mangel kann sowohl aufgrund <i>unerkannter mütterlicher Magenerkrankungen als auch vegetarischer oder veganer Ernährung</i> (Häufigkeit 1:5.300 – 1:100.000) <i>wie auch erblich bedingt</i> (Häufigkeit 1:1000.000) auftreten.	Die Erläuterung zum B12 Mangel im Entwurf der Begründung und mit gleichen Worten in der Elterninformation muss man noch anpassen (da steht vor allem vegane/vegetarische Ernährung, aber nichts zu Resorptionsstörungen).
In den tragenden Gründen steht, die Experten hätten von einem Zeitbedarf von 6-12 Wochen zur Etablierung der Methodik in allen Laboren gesprochen. Im Beschlussentwurf stehen jetzt die üblichen 6 Monate Übergangsfrist – möglicherweise wären 6-12 Monate für die Labore, die die Methodik noch nicht anwenden, angemessen.	Die Screening-Kommission der DGKJ geht von einem Zeitbedarf von 6-12 Monaten aus.

Voraussichtliche Teilnahme an der mündlichen Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)		
Die Anhörung findet voraussichtlich im I. Quartal 2025 statt.		
Teilnahmeoptionen	Einladung	Ihre Rückmeldung zur Teilnahme
Wir nehmen teil.	Eine gesonderte Einladung wird Ihnen zugesandt.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen teil." ein
Wir nehmen nicht teil.	Sie werden nicht zur Anhörung eingeladen.	Bitte klicken Sie hier und geben dann "Wir nehmen nicht teil." ein

BfDI | Postfach 1468 | 53004 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Methodenbewertung

ausschließlich per E-Mail an:
kinder-rili@g-ba.de

Ihr Kontakt:

Herr Oster

Telefon: +49 228 997799 1310

E-Mail: Referat13@bfdi.bund.de

Aktenz.: 13-315/072#1501
(**bitte immer angeben**)

Dok.: 11334/2025

Anlage: -

Bonn, 14.02.2025

Stellungnahmerecht der BfDI gemäß § 91 Absatz 5a SGB V; Änderung der Kinder-Richtlinie: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidure) im weiteren Neugeborenen Screening

[REDACTED]
[REDACTED]

sehr geehrte Damen und Herren,

ich bedanke mich für die Gelegenheit zur Stellungnahme. Zum o. g. Beschlussentwurf sehe ich von einer Stellungnahme ab.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Oster

Dieses Dokument wurde elektronisch versandt und ist nur im Entwurf gezeichnet.



Stellungnahme der DGNS vom 18.02.2025 zum Beschlussentwurf des G-BA über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

1. Allgemeines

Die DGNS begrüßt die Aufnahme des Vitamin B12 Mangels und weiterer Zielkrankheiten in das erweiterte Neugeborenen-Screening.

2. Grundlegende Bemerkungen

- Der vorgeschlagene Screening-Algorithmus wird grundsätzlich für gut und zielführend angesehen. Er wurde im Rahmen von Modellprojekten in einigen Screeninglaboren bereits erfolgreich eingesetzt. Die im Rahmen des Second-tier mit Methylmalonsäure/OH-Propionat/Methylcitrat und Homocystein erfassten kombinierten und isolierten Remethylierungsstörungen sollten in der Liste der Zielerkrankungen ergänzt werden. Es sollte beachtet und erwähnt werden, dass mit dem vorgeschlagenen Algorithmus nicht alle Patienten mit Homocystinurie, besonders diejenigen mit einer Vitamin- B6 responsiven Form, erkannt werden können.
- Im ersten Schritt werden neben der Konzentration von Propionylcarnitin die Konzentration von Methionin und der Quotient aus Methionin und Phenylalanin beurteilt. Die geringe Spezifität dieser ersten Analytik wird durch die Anwendung zweier Second- tier-Verfahren ausgeglichen, in denen Homocystein (eine Analyse) und/oder Methylmalonsäure+3-OH-Propionat +Methylcitrat (drei Parameter in einer Analyse) aus derselben Trockenblutprobe bestimmt werden. Es besteht der ausdrückliche Wunsch der Screeninglabore, dass die Methodik dafür den Laboren überlassen bleibt, zumal bisher für die Bestimmung von Methylmalonsäure, 3-OH-Propionat und Methylcitrat verschiedene Methoden (alle Tandem-MS) publiziert sind und keine CE/IVDR-Methoden zur Verfügung stehen.
- Für die Bestimmung der vorgesehenen Second-tier-Parameter gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine CE-zertifizierten Diagnostikprodukte, so dass in den Laboren, die bisher keine Modellprojekte für diese Zielkrankheiten hatten, eigene LTD-Verfahren (Lab-Developed-Tests) etabliert und validiert werden müssen. Bei erforderlicher Beschaffung eines weiteren Massenspektrometers muss ein Beschaffungsvorgang (Ausschreibung, Zuschlagsverfahren, Beschaffung Installation, Gerätequalifizierung) von 6-8 Monaten eingeplant werden. Für die

Methodenetablierung wird ein Zeitraum von ca. 12 Monaten veranschlagt.

Unter Berücksichtigung der für das Verfahren notwendigen Geräte und dem Personal belaufen sich die Kosten auf ca. 10 € pro Probe.

- Aktuell existieren keine Angebote zur externen Qualitätssicherung (Ringversuche). Nach Iso 15189 der RiliBÄK sind Laborvergleiche vorgesehen, wenn es keinen Ringversuche gibt. Hier könnte bei ERNDIM (Europäisches Forschungsnetzwerk zur Evaluierung und Verbesserung von Screening, Diagnose und Behandlung vererbter Stoffwechselstörungen) oder dem RfB (Referenzinstitut für Bioanalytik) angefragt werden, ob Ringversuche entwickelt werden. Vom Centers for Disease Control and Prevention (CDC) wird QC Material angeboten, das die einschlägigen Analyten für Homocystein, Methylmalonsäure und Propionylcarnitin in definierten Zielkonzentrationen enthält und wobei zweimal jährlich zur Rückmeldung der ermittelten Konzentrationen aufgefordert wird. Dies bietet Möglichkeiten (i) für die kontinuierliche Qualitätssicherung und Validierung von LTD als externes QC-Material und (ii) ggf. unterschiedliche Methoden in Laboren miteinander zu vergleichen. Eine Harmonisierung der Cut-offs über die Laborworkshops der DGNS ist sinnvoll.
- Die Befundmitteilung sollte über die bekannten Stoffwechselzentren erfolgen. Aufgrund der Inzidenzen der Pilotprojekte ist für ein NBS Labor mit 50.000 Proben/Jahr z.B. mit 1-2 Patienten/Monat mit maternalem Vitamin B12 Mangel zu rechnen. Erfahrungsgemäß ist die Behandlung auch von alimentärem Vitamin B12-Mangel über die niedergelassenen Kinderärzte eher schwierig. Es sollte geklärt werden, wo die Diagnostik und Betreuung der Mutter erfolgt (Hausarzt?). Von großer Bedeutung ist hier die Zusammenführung der mütterlichen und der kindlichen Befunde zur Qualitätssicherung.
- Ursache für den Vitamin B12-Mangel des Neugeborenen ist in den überwiegenden Fällen der maternale Vitamin B12-Mangel, der überwiegend durch eine vegane/vegetarische Ernährung der Mutter bedingt ist, seltener durch erworbene Krankheiten (Atrophische Gastritis, Autoimmungastritis u.a.).
- Experimentelle Untersuchungen zeigen eine erhöhte Rate von Fehlgeburten, SGA-Kindern, Frühgeborenen und späteren kognitiven Störungen nach einer „Vitamin-B12-Mangel-Schwangerschaft“. Daher wäre es wünschenswert, Risiko-Mütter bereits während der Schwangerschaft zu identifizieren. Die Mutterschaftsrichtlinie sieht die Erhebung der Ernährungsanamnese und regelmäßige Kontrollen des Blutbildes vor, im letzten Trimenon alle vier Wochen. Bei Risiko-Schwangerschaften für B12-Mangel sollten bereits Holotranscobalamin, Homocystein und Methylmalonsäure bestimmt werden und gegebenenfalls eine Supplementation von Cyanocobalamin erfolgen. Nur so können die Mangelzustände des Kindes schon während der Schwangerschaft verhindert werden.

3. Kommentierung des Beschlussentwurfes des GBA vom 23.01.2025

Änderungsvorschlag für §17 Absatz 1:

1. In Absatz 1 werden nach Nummer 16 folgende Nummern eingefügt:

„17. Vitamin-B12-Mangel

18. (klassische) Homocystinurie

19. Propionazidämie

20. Methylmalonazidurien (einschl. Cobalaminstoffwechseldefekte)

21. Remethylierungsstörungen“

Begründung: Durch den gewählten Algorithmus werden isolierte Methylmalonacidurien (MMAs), MMAs mit erhöhtem Homocystein und reine Remethylierungsstörungen (niedriges Methionin) detektiert. Dies geht bisher aus der Liste der Zielerkrankungen nicht hervor. Bei der Methylmalonazidurie handelt es sich nicht um eine Erkrankung, sondern um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, verursacht durch verschiedene Gendefekte. MTHFR-Mangel, einige Cobalaminstoffwechseldefekte und Methioninsynthesedefekte sind reine Remethylierungsdefekte ohne Methylmalonazidurie. Auch in der Elterninformation sollten die Zielkrankheiten entsprechend angepasst werden.

Änderungsvorschlag für §17 Absatz 2:

2. In Absatz 2 wird nach Satz 5 folgender Satz eingefügt: „Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 17 bis 21 erfolgt in zwei Untersuchungsschritten; im ersten Schritt werden mittels Tandemmassenspektrometrie mindestens die Leitmetaboliten Propionylcarnitin, Methionin und der Quotient Methionin/ Phenylalanin bestimmt; bei auffälligen Werten von Propionylcarnitin, ~~oder~~ Methionin oder des Quotienten Methionin/Phenylalanin (aufgrund laborinternen Standards) erfolgt in einem zweiten Schritt aus der ersten Trockenblutkarte ~~mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Tandemmassenspektrometrie~~ eine Überprüfung der folgenden Parameter: Methylmalonsäure, Methylcitrat, 3-OH-Propionsäure ~~und/oder~~ Homocystein.“

Begründung: Für die Beurteilung des Screeningbefundes ist der Quotient des Methionin- und Phenylalaninwertes entscheidend. Die alleinige Beurteilung von Methionin ist hierfür nicht ausreichend.

Die Methodik für das Second-tier-Verfahren sollte den Laboren überlassen bleiben, da bisher für die Bestimmung von Methylmalonsäure, 3-OH-Propionat und Methylcitrat verschiedene Methoden (alle Tandem-MS) publiziert sind und keine CE/IVDR-Methoden zur Verfügung stehen. Je nach Befund des Erstscreensings müssen nicht immer alle vier Parameter im Second-tier bestimmt werden.

Änderungsvorschlag für die Anlage 3 „Elterninformation zum Erweiterten Neugeborenen-Screening“:

1.

In dem Abschnitt „Auf welche Krankheiten wird untersucht“ werden in dem Satz „Hypothyreose, Adrenogenitales Syndrom (AGS), Biotinidasemangel, Galaktosämie, Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA), Ahornsirupkrankheit (MSUD), Fettsäurestoffwechseldefekte (MCAD-Mangel, LCHAD-Mangel, VLCAD-Mangel), Carnitinzyklusdefekte, Glutaracidurie Typ I, Isovalerianacidämie, Tyrosinämie Typ I, Schwere kombinierte Immundefekte (Severe combined Immunodeficiency, SCID), Sichelzellkrankheit, spinale Muskelatrophie (SMA) (Krankheiten nachfolgend beschrieben).“ nach dem Wort „(SMA)“ ein Komma und die Wörter „Vitamin-B12-Mangel, (klassische) Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurien (inkl. Cobolaminstoffwechseldefekten), Remethylierungsstörungen“ eingefügt.

Begründung:

s.o.

2.

„Vitamin-B12-Mangel

Der Vitamin B12-Mangel kann sowohl aufgrund vegetarischer oder veganer Ernährung **und bei gastrointestinalen Resorptionsstörungen der Mutter** (Häufigkeit 1:5.300 – 1:100.000) als auch erblich bedingt (Häufigkeit 1:1000.000) auftreten.

Ein unbehandelter Vitamin B12-Mangel kann z.B. zu Entwicklungsstörungen und Blutarmut führen.

Klassische Homocystinurie (Cystathionin-β-synthasemangel)

Homocystinurie ist eine seltene Stoffwechselerkrankung, die z.B. Entwicklungsstörungen, Sehprobleme und Krampfanfälle verursachen kann (Häufigkeit 1:170.000 – 1:500.000).

Propionazidämie und Methylmalonazidurien **(inkl. Cobolaminstoffwechseldefekten)**

Propionazidämie und Methylmalonazidurien sind seltene Stoffwechselerkrankungen, die z.B. zu Herzerkrankungen, Entwicklungsstörungen, **Niereninsuffizienz** führen können (Häufigkeit 1:30.000 – 1:350.000).“

Begründung:

Neben der vegetarischen oder veganen Ernährung der Mutter (und nicht des Neugeborenen) können auch gastrointestinale Resorptionstörungen eine Ursache für einen Vitamin B12-Mangel sein.



Bundeszahnärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der
Deutschen Zahnärztekammern e.V. (BZÄK)
Chausseestraße 13
10115 Berlin
Telefon: +49 30 40005-0
Fax: +49 30 40005-200
E-Mail: info@bzaek.de
www.bzaek.de
IBAN
DE55 3006 0601 0001 0887 69
BIC
DAAEDEDXXX

Bundeszahnärztekammer | Postfach 04 01 80 | 10061 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

per E-Mail: kinder-rili@g-ba.de

Ihr Schreiben vom
23. Januar 2025

Durchwahl
-142

Datum
19. Februar 2025

Stellungnahmerecht der Bundeszahnärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V zu Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Änderung der Kinder-Richtlinie (Kinder-RL): Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

vielen Dank für die durch den Unterausschuss Methodenbewertung übersendeten Unterlagen zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss geplanten Änderung der Kinder-Richtlinie bezüglich der Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen im erweiterten Neugeborenen-Screening.

Da die zahnärztliche Berufsausübung von den geplanten Aktualisierungen nicht betroffen ist, gibt die Bundeszahnärztekammer hierzu keine Stellungnahme ab.

Mit freundlichen Grüßen

i. A.

Dipl.-Math. Inna Dabisch, MPH

Referentin Abt. Versorgung und Qualität



Geschäftsstelle der Gendiagnostik-Kommission

Robert Koch-Institut | Nordufer 20 | 13353 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abt. Methodenbewertung & veranlasste Leistungen
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

per E-Mail an geko@g-ba.de

Hinweise der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zum Beschlussentwurf des G-BA zur Änderung der Kinder-Richtlinie: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

20.02.2025

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Übersendung Ihres Schreibens vom 23.01.2025, mit dem Sie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) Gelegenheit zur Abgabe einer „vorläufigen, schriftlichen Stellungnahme“ geben. Folgende Unterlagen waren dem Schreiben beigelegt:

1. Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening
2. Tragende Gründe inklusive Anlagen zum Beschlussentwurf gemäß Nr. 1
3. Auszug Fließtext der Kinder-RL mit sichtbaren Änderungen

Geschäftsstelle der GEKO
gendiagnostik@rki.de
Tel. +49 (0)30 18754-2828

Robert Koch-Institut
zentrale@rki.de
Tel.: +49 (0)30 18754-0
Fax: +49 (0)30 18754-2328
www.rki.de

Besucheranschrift:
Nordufer 20
13353 Berlin

Die GEKO hat sich mit diesen Unterlagen befasst und möchte folgende Hinweise geben:

1. Zur Kinder-Richtlinie

In der Kinder-RL ist in § 17 Abs. 2 folgende Formulierung in Bezug auf die neuen Zielkrankheiten vorgesehen: „Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 17 bis 20 erfolgt in zwei Untersuchungsschritten; im ersten Schritt werden mittels Tandemmassenspektrometrie mindestens die Leitmetaboliten Propionylcarnitin und Methionin bestimmt; bei auffälligen Werten von Propionylcarnitin oder Methionin (aufgrund laborinternen Standards) erfolgt in einem zweiten Schritt aus der ersten Trockenblutkarte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Tandemmassenspektrometrie eine Überprüfung der folgenden Parameter: Methylmalonsäure, Methylcitrat, 3-OH-Propionsäure, Homocystein.“

Für das Neugeborenen-Screening gilt insbesondere, dass mit dem gewählten Screeningverfahren eine sehr hohe Erkennungsrate (geringe Anzahl falsch-negativer Ergebnisse) bei möglichst wenigen falsch-positiven Ergebnissen erreicht werden sollte. In dem Algorithmus, der sich in den in Deutschland (Heidelberg, München und

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.



Hannover) durchgeführten Pilotstudien etabliert hat, ist als first-tier die Messung von Propionylcarnitin und Methionin mit Tandemmassenspektrometrie sowie die Bestimmung des Methionin/Phenylalanin-Quotienten Voraussetzung für die sich anschließenden flüssigkeitschromatografischen Messungen der weiteren fünf Metabolite als second-tier enthalten (Abb. 1 der Tragenden Gründe). Die GEKO weist darauf hin, dass eine Diskrepanz zwischen dem nach wissenschaftlichem Stand der Erkenntnisse vorgeschlagenen und dem in der Kinder-Richtlinie formuliertem Vorgehen, das nur die gemessenen Werte von Propionylcarnitin und Methionin als Einstiegsparameter in das second-tier Verfahren vorsieht, vorhanden ist. Entsprechend ist der Methionin/Phenylalanin-Quotient auch nicht in der Abb. 2 der Tragenden Gründe enthalten. Hier sollte eine Überprüfung des geplanten Vorgehens stattfinden.

2. Zur Elterninformation

Die GEKO schlägt vor, den Absatz zum Vitamin B12-Mangel in der Elterninformation wie folgt zu formulieren: „Der Vitamin B12-Mangel beim Neugeborenen kann aufgrund vegetarischer oder veganer Ernährung der Mutter (Häufigkeit 1:5.300 – 1:100.000) oder aus anderen bei der Mutter vorliegenden medizinischen Gründen (z.B. Resorptionsstörungen) auftreten. Er kann aber auch beim Neugeborenen eine erbliche Ursache haben (Häufigkeit 1:1.000.000).

Ein unbehandelter Vitamin B12-Mangel kann z.B. zu Entwicklungsstörungen und Blutarmut führen.“

3. Allgemeine Hinweise

In § 2 Abs. 4 der Mutterschafts-Richtlinie (Mu-RL) ist geregelt, dass in die ärztliche Beratung auch ernährungsmedizinische Empfehlungen als Maßnahme der Gesundheitsförderung einzubeziehen sind. Die GEKO regt an, an dieser Stelle auch den Zusammenhang zwischen Ernährung und Vitamin B12-Mangel aufzunehmen.

In der Mu-RL ist derzeit keine Routineuntersuchung des Vitamin B12-Status in der Schwangerschaft vorgesehen. Im Hinblick auf eine umfassende Präventionsstrategie regt die GEKO an, zu prüfen, ob die Untersuchung des mütterlichen Vitamin B12-Haushaltes allen Schwangeren im Rahmen der Mu-RL angeboten werden kann.

Diese Hinweise der GEKO stellen noch nicht die Stellungnahme der GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG dar.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Henning Rosenau

Vorsitzender der Gendiagnostik-Kommission



Bundesärztekammer
Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern

Berlin, 20.02.2025

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
www.baek.de

Dezernat 3
Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und
Patientensicherheit

Fon +49 30 400 456-430
Fax +49 30 400 456-455
E-Mail dezernat3@baek.de

Diktatzeichen: Zo/Wd
Aktenzeichen: 872.010

Bundesärztekammer | Postfach 12 08 64 | 10598 Berlin

per E-Mail

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Methodenbewertung und
veranlasste Leistungen

██████████
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

**Stellungnahme der Bundesärztekammer gem. § 91 Abs. 5 SGB V zur Änderung der
Kinder-Richtlinie (Kinder-RL): Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und
weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazi-
durie) im erweiterten Neugeborenen-Screening**

Ihr Schreiben vom 23.01.2025

██████████
vielen Dank für Ihr Schreiben vom 23.01.2025, in welchem der Bundesärztekammer
Gelegenheit zur Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V zum Thema „Früherkennung eines
Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie
und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening“ (Kinder-Richtlinie)
gegeben wird.

Die Bundesärztekammer wird in dieser Angelegenheit von ihrem Stellungnahmerecht
keinen Gebrauch machen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH
Leiter Dezernat 3



Geschäftsstelle der
Bundesärztekammer
in Berlin

Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
 Geschäftsstelle | Alt-Moabit 96a | 10559 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
 Geschäftsstelle
 Gutenbergstraße 13
 10587 Berlin

Per Mail an: kinder-rili@g-ba.de

DGKL-Geschäftsstellen

Friesdorfer Str. 153 | 53175 Bonn
 Alt-Moabit 96a | 10559 Berlin

Präsident

Univ.-Prof. Dr. H. Renz

Vizepräsidentin

Prof. Dr. M. Klouche

Schatzmeister

Prof. Dr. M.F. Bauer, MBA

Schriftführerin

Prof. Dr. J. Schanz

Präsidiumsmitglied

Prof. Dr. U. Ceglarek

Präsidiumsmitglied

Prof. Dr. T. Streichert

Past-Präsident

Univ.-Prof. Dr. M. Nauck

21.02.2025

Beschlussentwurf des G-BA zur Änderung der Kinder-Richtlinie: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 23.01.2025, mit dem Sie der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL e.V.) die Gelegenheit zur Stellungnahme geben. Die DGKL begrüßt grundsätzlich die Aufnahme von angeborenen Erkrankungen des Vitamin B12 Stoffwechsels und weiterer Zielkrankheiten in das erweiterte Neugeborenen-Screening. Kognitive Störungen beim Kind bedingt durch einen Vitamin-B12-Mangel der Mutter während der Schwangerschaft können durch eine entsprechende Supplementierung bei der Mutter während der Schwangerschaft vermieden werden. Wir empfehlen deshalb in § 2 Abs. 4 der Mutterschafts-Richtlinie (Mu-RL) die Aufnahme einer ernährungsmedizinischen Beratung zur Vitamin B-12 Versorgung während der Schwangerschaft. Darüber hinaus sollte in der Schwangerschaft z.B. zusammen mit dem Blutbild ein Vit.B12 Status erhoben werden, um bestehende Vit-B12-Defizite präventiv zu identifizieren.

1. In der Kinder-RL ist in § 17 Abs. 2 formuliert, dass die Untersuchung der Zielkrankheiten der Nummern 17 bis 20 in zwei Untersuchungsschritten erfolgt: „Im ersten Schritt werden mittels Tandemmassenspektrometrie mindestens die Leitmetaboliten Propionylcarnitin und Methionin bestimmt; bei auffälligen Werten von Propionylcarnitin oder Methionin (aufgrund laborinternen Standards) erfolgt in einem zweiten Schritt aus der ersten Trockenblutkarte mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Tandemmassenspektrometrie eine Überprüfung der folgenden Parameter: Methylmalonsäure, Methylcitrat, 3-OH-Propionsäure, Homocystein.“

Die DGKL möchte darauf hinweisen, dass gemäß aktueller Studien der Methionin/Phenylalanin Quotient neben Propionylcarnitin der geeignete Leitparameter für den ersten Untersuchungsschritt ist, um auffällige Werte mit der erforderlichen

Kontakt

Tel.: 0228 92 68 95-0 (Bonn)
 Tel.: 030 39 40 54-16 (Berlin)
 E-Mail: geschaeftsstelle@dgkl.de

Bankverbindung

BBBank Karlsruhe
 BIC: GENODE61BBB
 IBAN: DE35 6609 0800 0017 4583 47

Steuernummer

206/5887/1282
Umsatzsteuer-IdNr.
 DE 231 466 924

Vereinsregister

HRB VR12527
 Amtsgericht Frankfurt am Main
www.dgkl.de

diagnostischen Genauigkeit zu bestimmen, die dann im zweiten Untersuchungsschritt mit der Second-Tier Methode untersucht werden (siehe auch Abb. 2 der Tragenden Gründe).

2. Für die Bestimmung der vorgesehenen Second-tier-Parameter gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine CE-IVD-zertifizierten Diagnostikprodukte, so dass die Labore sogenannte Lab-developed tests (LDTs) als in-house IVD LTD-Verfahren qualifizieren und akkreditieren müssen. Für die Methodenentwicklung und Validierung als in-house IVD wird ein Zeitraum von ca. 6 Monaten veranschlagt. Problematisch wird durch die DGKL insbesondere das Fehlen von rückführbarem Kalibratormaterial und somit fehlende Vergleichbarkeit von cut-offs gesehen. Die Angabe von Perzentilen in den tragenden Gründen wird deshalb begrüßt.

Die Anwendung der Flüssigchromatographie in Kombination mit der Quadrupol-Tandem-Massenspektrometrie setzt die Verfügbarkeit einer ausreichenden instrumentellen Kapazität voraus. Wird eine Neubeschaffung eines Gerätesystems erforderlich (bei der zu erwartende Anzahl an positiven Ergebnissen aus dem Primärscreening ist das wahrscheinlich) muss ein Beschaffungsvorgang (Ausschreibung, Zuschlagsverfahren, Beschaffung Installation, Gerätequalifizierung) von 6-8 Monaten berücksichtigt werden.

3. Aktuell existieren keinerlei Ringversuche, die eine in den Richtlinien der Ärztekammer zur Durchführung Laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen (RiliBÄK) vorgeschriebene externen Qualitätssicherung (Ringversuche) und somit Vergleichbarkeit der Labore ermöglichen. Das Centers for Disease Control and Prevention (CDC) bietet derzeit das einzig verfügbare QC Material für die Bestimmung von Homocystein, Methylmalonsäure und Propionylcarnitin aus Trockenblut an. Eine Harmonisierung der unterschiedlichen Methoden und damit verbundenen cut-offs der Labore wäre also an die Verfügbarkeit dieses einen externen QC-Materials der CDC gebunden.
4. In die Befundmitteilung an die Eltern muss das qualifizierte pädiatrische Stoffwechselzentrum eingebunden werden. Pro Monat ist mit 1-2 Patienten mit maternalem Vitamin B12 Mangel zu rechnen. Unklar bleibt die Versorgungsstruktur für die betroffenen Mütter z.B. zum Ausschluss einer Atrophische Gastritis oder Autoimmungastritis. Wie sollen die Ergebnisse für die Diagnosesicherung (z.B. für den Screeningbericht) zusammengeführt werden?
5. Die DGKL schlägt vor, den Absatz zum Vitamin B12-Mangel in der Elterninformation zu erweitern: „Ein Vitamin B12-Mangel beim Neugeborenen kann als Folge einer Vit-B-12 armen Ernährung der Mutter oder einer Störung der Aufnahme von Vit-B12 der Mutter auftreten (Häufigkeit 1:5.300 – 1:100.000). Er kann aber auch beim Neugeborenen erblich bedingt sein (Häufigkeit 1:1.000.000).

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Harald Renz
Präsident der DGKL



Wortprotokoll

**einer Anhörung zum Beschlussentwurf des
Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Kinder-Richtlinie:
Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und
weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie,
Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im
erweiterten Neugeborenen-Screening**

Vom 27. März 2025

Vorsitz	Herr Dr. med. van Treeck
Beginn:	11:17 Uhr
Ende:	11:46 Uhr
Ort:	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschuss Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

Teilnehmer der Anhörung

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Herr Prof. Dr. Hoffmann

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS)
Herr PD Dr. rer. nat. Fingerhut
Herr Dr. med. Blankenstein

Gendiagnostik-Kommission (GEKO)
Frau PD Dr. Hörster

Beginn der Anhörung: 11:17 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Methodenbewertung zur mündlichen Anhörung „Kinder-Richtlinie: Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen im erweiterten Neugeborenen-Screening“, Anhörung nach Stellungnahmeverfahren. Ich begrüße Sie recht herzlich zu der Anhörung und schaue zunächst einmal, ob die gemeldeten Teilnehmer auch anwesend sind. Wenn Sie angesprochen werden, sagen Sie bitte laut „Ja“, dann merken wir auch, ob es technisch funktioniert. Zunächst einmal von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Prof. Georg Hoffmann, sind Sie da?

Herr Prof. Dr. Hoffmann (DGKJ): Ja.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Wunderbar. – Die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening, Privatdozent Dr. Ralph Fingerhut?

Herr PD Dr. rer. nat. Fingerhut (DGNS): Ja.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Danke. – Und Dr. Oliver Blankenstein.

Herr Dr. Blankenstein (DGNS): Ja.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Sehr schön. – Dann von der Gendiagnostik-Kommission Privatdozentin Dr. Frederike Hörster?

Frau PD Dr. Hörster (GEKO): Ja, ich bin auch da.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Sehr schön. – Dann darf ich Ihnen jetzt kurz einige organisatorische Hinweise geben. Von der Anhörung wird ein Wortprotokoll erstellt, das wird auch veröffentlicht. Wenn Sie sich melden, wäre es schön, wenn Sie den Namen nennen, dann taucht das so auch im Wortprotokoll auf. Wenn Sie nicht sprechen, bitte das Mikro stummschalten. Wir haben ja gerade gesehen, was passiert, wenn man es nicht tut. Und bei Wortmeldungen, wenn Sie etwas sagen möchten, bitte ein X in den Chat.

Ihre Stellungnahmen sind hier im Unterausschuss bekannt. Übrigens vielen Dank an der Stelle noch mal für die Mühe, die Sie sich gemacht haben, das kostet ja auch viel Zeit. Jetzt soll es aber vor allem darum gehen, ob es seit der Stellungnahme neue Erkenntnisse gibt oder ob Sie bestimmte Punkte, die Ihnen ganz besonders wichtig sind, noch einmal hervorheben wollen. Im Anschluss daran wird der Unterausschuss Ihnen gegebenenfalls Fragen stellen zu dem, was Sie geschrieben haben. Ich würde Sie jetzt nach den Institutionen aufrufen und um Ihr Wort bitten. Ich beginne mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Prof. Hoffmann.

Herr Prof. Dr. Hoffmann (DGKJ): Vielen Dank, Hoffmann. Dann habe ich einen gewissen Vorteil, da sich manches wiederholen dürfte. – Es gibt, das kann ich anmerken, keine neuen Stellungnahmen nach der letzten Stellungnahme, die ja erst im Februar erfolgt war.

Zu den Krankheiten vielleicht noch mal, weil es doch kompliziert ist, das ist ja eine größere Menge von Krankheiten, in Führungsstrichen, für uns Ärzte nicht so sehr, auch für die Labore nicht. Das sind unterschiedliche Gendefekte und die gehören, in Führungsstrichen, alle zusammen, eine große Ausnahme und auch relativ – – Oder – – Das ist der Vitamin-B12-Mangel, was ein alimentärer Mangel ist und damit konzeptionell ganz anders insofern, dass er, wenn er vorliegt, Schäden macht, auch Langzeitschäden, und solange er vorliegt. Aber

sobald er behandelt ist, ist das eine Ernährungskrankheit, die wir auch bei anderen kennen und die aber bei Säuglingen besonders wichtig ist. Das ist ja der Grund, warum er im Neugeborenen-Screening sein soll. Ist auch relativ häufig, also 3.500, und die anderen genetischen schwimmen im Grunde alle so mit und da kann man spezielle Extrafragen stellen, aber die sind identisch mit anderen Krankheiten, die schon im Neugeborenen-Screening sind, wie Ahornsirup oder Isovalerianazidämie, auch mit schweren und auch identisch mit Behandlung. – Das wäre meine Stellungnahme.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Prof. Hoffmann. – Privatdozent Fingerhut, bitte, oder jemand von der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening, wer von Ihnen möchte etwas sagen?

Herr Dr. Blankenstein (DGNS): Vielleicht fange ich kurz an, weil ich glaube, dass Herr Fingerhut noch nicht ganz so weit war. Die Deutsche Gesellschaft für das Neugeborenen-Screening vertritt diejenigen, die es am Ende machen müssen, also die Labore. Das heißt, unser Schwerpunkt ist immer ein bisschen auf der Machbarkeit.

Ich möchte noch einmal hervorheben, was wir in unserer ersten Stellungnahme gesagt hatten, nämlich dass das, was Herr Hoffmann auch angesprochen hat, das Thema des alimentären Mangels und auch der sicherlich auch bestehenden intrauterinen Mangelsituation mit dann auch nicht optimalem Geburts-Outcome auch dadurch zu lösen wäre, dass man zum Beispiel durch eine generelle Schwangerensubstitution mit B12 die Zahl der dort gefundenen Fälle zumindest signifikant reduzieren könnte, alternativ eben auch eine Vitamin-B12-Mangeldiagnostik in der Schwangeren-Richtlinie vorsehen, weil das, was wir dann hinterher im Screening finden, ist dann eigentlich neun Monate später und man könnte mit einer Therapie für diejenigen, wo das ein rein alimentärer Mangel ist, einfach, wenn man früher kommt, mehr erreichen. Das ist ein Punkt, den ich noch mal hervorheben möchte.

Der zweite Punkt ist, dass ich um Verständnis bitte, dass die Labore das nicht aus dem Hut zaubern können, sondern dass dafür neue Methoden in den einzelnen Laboren entwickelt werden müssen, weil es keine fertigen Kits für die Diagnostik gibt und wir dafür die auch in unserer Stellungnahme genannten Zeiten einfach benötigen. – Ansonsten freue ich mich auf Ihre Fragen. Ich weiß nicht, Ralph, gibt es noch Ergänzungen?

Herr PD Dr. rer. nat. Fingerhut (DGNS): Ralph Fingerhut, auch für die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening. Ich hätte noch schon zwei, drei Ergänzungen zu dem, was Herr Blankenstein schon gesagt hat. Es ist vor allen Dingen, was die Labordiagnostik angeht, sehr viel im Moment auch im Fluss. Ich komme gerade vom 13. European Regional Meeting der International Society for Neonatal Screening und da gab es eine ganze Session über den Vitamin-B12-Mangel. Es gibt viele neue Methoden. Es gibt teilweise auch neue Kandidaten-Metabolite, die man sekundär messen kann, und es gibt viele Entwicklungen, um das Ganze aufzubauen. Was aber ganz klar ist: Es ist alles sehr komplex und braucht viel Zeit. Gerade, was den Vitamin-B12-Mangel angeht, gibt es eben auch jetzt Daten aus Italien und aus Osteuropa, dass man mit ca. 4 bis 10 % Second-Tier-Methoden, also Untersuchungen, rechnen muss. Also es ist aufwendig zu machen und es braucht auch wirklich Zeit, um das in Laboren zu etablieren.

Und was Herr Blankenstein noch mal angesprochen hat, Vitamin-B12-Mangel der Schwangeren: Ich habe einfach mal geschaut, was kosten Vitamin-B12-Tabletten, Doppelherz 120: 500 mg kosten für eine Schwangerschaft insgesamt 6 Euro, wenn man einfach jeder Schwangeren die einfach verschreiben würde, was dann vielleicht, wenn es nachher um die Preise geht, zu überlegen ist. Wenn man alle Schwangeren substituieren

würde, würde das den Aufwand für den Rest der Erkrankungen, die hier infrage kommen, neben dem Benefit für die Neugeborenen, erheblich vereinfachen und auch die Kosten reduzieren. – Danke.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Dann sind wir hier bei der Kinder-Richtlinie. Danke schön, Herr Fingerhut. – Und jetzt noch Frau Hörster von der Gendiagnostik-Kommission.

Frau PD Dr. Hörster (GEKO): Ja, in den Diskussionen der GEKO ist es eben auch um den Aspekt des maternalen Vitamin-B12-Mangels gegangen, das ist in der Stellungnahme ja auch dargelegt. Und da ist es eben auch interessant, dass in der Literatur 60 bis 80 % der Mütter eben nichts von ihrem Vitamin-B12-Mangel gewusst haben und sogar ein geringerer Prozentsatz sogar auf Supplemente – – Also das ist sicherlich, auch wenn wir bei der Kinder-Richtlinie sind, etwas, was mitbedacht werden muss. Da hat die GEKO ja auch Vorschläge gemacht, wie das teilweise auch in die Empfehlungen mit rein soll.

Dann ging es eben auch noch um die Methoden und auch da wäre vonseiten der GEKO eben auch eine gewisse Offenheit der Methoden unbedingt zu berücksichtigen, weil es eben ein Thema ist, wo es einerseits viel um falsch-positive, aber auch falsch-negative Fälle geht, sodass ich das auch gern unterstreichen würde, dass man da eben offen bleibt und eben auch weitere Innovationen mit berücksichtigen kann auch vonseiten der Laboratorien.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich Prof. Hoffmann noch mal gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hoffmann (DGKJ): Ja, weil wir ja auch viel klinisch arbeiten und ich sogar als Kinderarzt dann zweimalig in entsprechenden Runden mit den Geburtshelfern oder den Pränatalmedizinerinnen, Frauenärzten tätig war: Das ist sicher die Möglichkeit, um mehr oder weniger vielen gut helfen zu können, wäre eine Gesamtsupplementierung aller Schwangeren. Da sagen mir aber die Frauenärzte – und jetzt bin ich auch keiner, da müsste man noch, damit das offizieller ist, eine Stellungnahme haben –, dass man das nicht machen darf, weil es bestimmte seltene Erkrankungen wieder gibt bei den Frauen, wo man nur nach komplexer Diagnostik B12 in der Schwangerschaft supplementieren darf. Das hielte ich für diskussionswürdig, aber kann dazu nichts sagen, und dass sie darum das ablehnen würden und nur das normale Screening machen würden, dass sie also ein Blutbild machen. Und da sehen wir eben leider, dass die meisten Kinder übersehen würden, also dass da kein klarer Hinweis ist. Das will ich nur dazu sagen, steht auch so in der Literatur, dass da so eine Problemstellung ist in der Richtlinie der Schwangerschaftsvorsorge, die aber, wie gesagt, von uns, glaube ich, nicht kompetent behandelt werden kann; aber ich bin noch am nächsten dran als Arzt und der Geburtshelfer sitzt bei mir nebenan.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Prof. Hoffmann. Dann kommen wir jetzt zu Fragen aus dem Ausschuss dazu. Ich hätte schon mal gleich eine an Herrn Privatdozent Fingerhut. Ich habe es nicht ganz verstanden: Was ist komplex und kostet viel Zeit? Ich habe immer gedacht, man schickt das Blut hin und dann weiß man das. Das mit dem Komplexen der vielen Zeit habe ich noch nicht verstanden bei der Vitaminbestimmung.

Herr PD Dr. rer. nat. Fingerhut (DGNS): Komplex ist die Analytik im Rahmen dieser Second-Tier-Untersuchungen. Natürlich, die primäre Untersuchung oder die primäre Analytik des Propionylcarnitin, dass Methionin entsprechende Ratios – ist relativ einfach einzustellen. Aber die Bestimmung der geforderten Metaboliten Homocystein, das muss aus dem Blut primär erst mal reduziert werden, weil freies Homocystein etwa nur 1 % vom Gesamt-Homocystein ist. Das ist eine Methode, die dann eine Chromatographie erfordert.

Die anderen Metaboliten für die Remethylierungsstörungen, um Propionazidämie, Methylmalonazidämie entsprechend unterscheiden zu können, dieses 3-Hydroxypropionat-Methylcitrat, müssen auch chromatographisch aufgetrennt werden. Und das muss erst etabliert werden, weil, wie gesagt, dafür gibt es keine kommerziellen Testkits, da kann ich nicht bei Chromsystems, Recipe oder Waters – oder was auch immer – ein Testkit mit der Säule bestellen, sondern das muss jedes Labor für sich etablieren. Es gibt Publikationen über diese Methoden, aber die sind natürlich nicht so einfach 1:1 zu übertragen, denn man muss sehen: Hat man ausreichend sensitive Analyseautomat, also Massenspektrometer, die sensitiv genug sind? Und das braucht Zeit, um das zu evaluieren. Und wir müssen auch daran denken, die Screening-Laboratorien sind alle nach 15189 akkreditiert. Das heißt, diese Evaluierung der Methoden muss auch einer DAkkS-Begutachtung standhalten.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Vielen Dank, ich habe es jetzt verstanden. – Gibt es weitere Fragen aus dem Unterausschuss? –KBV.

KBV: Ich habe mal eine Frage an Frau Dr. Hörster. Sie hatten ja davon gesprochen, dass Sie den Wunsch danach haben, dass eine gewisse, ich hatte Sie so verstanden, Methodenoffenheit besteht. Den aktuellen Beschlussentwurf, den wir da haben, empfinden Sie den, was die Methodiken angeht, als zu restriktiv oder wünschen – – Wenn ja, welche konkrete Öffnung oder Änderung würden Sie sich da wünschen?

Frau PD Dr. Hörster (GEKO): Also die eine Anmerkung hatte ja die GEKO gemacht, weil eben die Ratio von Methionin zu Phenylalanin gar nicht drin war, die aber in dem Algorithmus drin ist. Ich denke nur, das Thema Methodenoffenheit und welche Methoden sonst noch infrage kommen, wird noch besser von den Screening-Laboratorien beantwortet, weil, was Herr Fingerhut ja auch schon sagte, einiges an neuen Methoden eben auch noch in der Etablierung ist. Und vielleicht gibt es ja noch andere Parameter, die rauskommen, die vielleicht noch sensibler sind. Das ist eben schwer, es wirklich bis aufs Letzte festzuschreiben. Was die GEKO jetzt in ihrer Stellungnahme hat, war eben eine gewisse Inkonsistenz zwischen dem publizierten Algorithmus, auf den Bezug genommen wurde, und dann den Beschlusstext.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Danke schön. – Privatdozent Fingerhut wollte ein Kreuz setzen und hat die Hand gehoben.

Herr PD Dr. rer. nat. Fingerhut (DGNS): Ich wollte eben dazu sagen, das würde den Laboratorien auch viel besser praktisch reinpassen, wenn die Labore eben neue Methoden, die publiziert werden, auch etablieren könnten. Also aus meiner Sicht wäre die Formulierung richtig so, was bisher publiziert ist, dass die und die Second-Tier-Methoden mit den Metaboliten eben – – Oder ich sage es umgekehrt: Es sollte eine Second-Tier-Methode geben, die entsprechend den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen die Zielerkrankungen erfassen kann. Und man kann dann eben zum Beispiel die, die bisher publiziert sind, dahinter setzen, aber es halt offen lassen, dass auch Metaboliten ausgetauscht werden, wenn es bessere Metaboliten publiziert entsprechend gibt, sodass man nicht an einer Methode jetzt festhängt und in anderthalb Jahren gibt es viel bessere Methoden und wir dürfen sie nicht benutzen.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Danke schön für die Klarstellung. – Jetzt GKV-Spitzenverband.

GKV: Ich habe auch noch mal Fragen zu den Methoden, also zum einen zu diesem Quotienten. Also ich hatte das aus dem Expertengespräch so mitgenommen, dass die Leitmetaboliten ist dieses Methionin plus dieses Propionylcarnitin, oder was, und es gibt noch Quotienten. Aber

soweit ich das mitgenommen habe, gibt es mehrere. Und wir haben hier deswegen auch sehr bewusst „mindestens“ gemacht. Und ich habe jetzt auch die Stellungnahme der GEKO so verstanden, dass die GEKO sagt, es muss unbedingt dieser Quotient Methionin/Phenylalanin dabei sein, weil sonst das nicht gut genug ist. Also wir haben ja bewusst das „Mindeste“. Also das heißt, wenn wir jetzt den aufnehmen, dann müssen das alle machen, weil das verbindlich ist als Mindestvorgabe, sie können aber natürlich auch mehr machen.

Und dann noch zu dieser Methodik für die Second-Tier habe ich auch aus dem Gespräch mitgenommen, dass es eine Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und eine Tandem-Massenspektrometrie braucht. Ich habe auch verstanden, dass Sie die Metaboliten, die Sie messen wollen damit, nicht festschreiben wollen und ein „und/oder“ wollen, damit auch nicht immer alle gemacht werden müssen. Da wäre jetzt noch mal meine Frage zur Klarheit, auf was sich diese Offenheit der Methodik bezieht: auf diese Flüssigkeitschromatographie oder auf diese Metaboliten, und dann, ob mit diesem „Mindestens“ und wenn wir den Quotienten aufnehmen, dann auch für alle das verbindlich so machbar ist.

Und was ich noch mal aus Ihrer Stellungnahme dann rausgelesen habe, ist, dass Sie sagen, dass es sehr aufwendig, sehr komplex ist, bis man alles anpasst und Sie brauchen ja die Akkreditierung. Ist dann mit den Vorgaben, die wir haben mit sechs Monaten plus die zwei Monate, die ja noch dazukommen, bis der Beschluss geprüft ist vom BMG und in Kraft tritt, würden acht Monate reichen, oder denken Sie, Sie brauchen mehr zur Etablierung der Verfahren?

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Herr Blankenstein hat ein X gesetzt und möchte antworten.

Herr Dr. Blankenstein (DGNS): Da war jetzt Herr Fingerhut direkt angesprochen, das heißt, ich denke, er wird danach noch was sagen. Das Problem mit dem „mindestens“ ist, dass „mindestens“ mindestens reicht.

Und das, was Frau Hörster und Herr Fingerhut schon gesagt haben: Wenn man nur mindestens macht, hat man deutlich mehr Auffällige, als wenn man den Quotienten mit reinnimmt. Und alle Publikationen beziehen sich auf die Kombination mit den Quotienten. Und deswegen ist, wenn man diese Qualität anstrebt, es auch sinnvoll, den Quotienten an der Stelle zu nennen und eben nicht das an der Stelle ganz offen zu lassen.

Mit der Frage der Methodenoffenheit ist es einfach so, Herr Fingerhut hat es vorhin schon berichtet, dass eben das auch noch ziemlich stark wissenschaftlich im Fluss ist. Das heißt, wir wissen nicht, wann neue Parameter kommen. Und man muss sich an der Stelle vielleicht eher überlegen, wir haben ja mit den letzten Änderungen der Kinder-Richtlinie jetzt auch ein Reporting und wieder einen Reevaluierungsprozess etabliert, dass man den da vielleicht verbindlich mit reinschreibt, dass man sich eben an bestimmten Outcome-Parametern dann orientiert, welche Methodenänderungen dann auch regelmäßig wieder angeschaut werden müssen, damit es nicht wie an anderen Stellen der Richtlinie 12 Jahre unverändert bleibt. Das ist, glaube ich, dass, vor dem wir alle Angst haben. Zum jetzigen Zeitpunkt sind das sowohl chromatographische plus massenspektrometrische Methoden, aber wir wissen eben auch nicht, welche Veränderungen da noch kommen. Das erst mal von meiner Seite. – Ich weiß nicht, Ralph? Bitte.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Wollen Sie noch etwas ergänzen, Herr Privatdozent Fingerhut, Herr Prof. Hoffmann hat sich nämlich auch gemeldet.

Herr PD Dr. rer. nat. Fingerhut (DGNS): Ich habe nur auf Ihren Anstoß gewartet. – Vielleicht

nur, damit es vielleicht klar ist, wie unterschiedlich die Methoden sind. Für das Neugeborenen-Screening diese Ratios reinzusetzen, die können Sie gerne alle als „Muss“, weil, das ist für das Labor kein Aufwand, weil die Messungen, die werden ja gemacht, jeder misst Propionylcarnitin, jeder misst Methionin, jeder misst Phenylalanin. Und die Ratio zu bestimmen ist einfach nur eine Einstellung in der Software, das macht einmal eine halbe Stunde Arbeit und dann ist die Sache erledigt. Da kann man so viele Quotienten anschauen, sage ich jetzt mal ganz salopp, wie Sie uns vorschreiben, solange sie in der Screening-Methode mit gemessen sind in den Testkits.

Die zweite Methode, eben auch diese sogenannte Chromatographie vorher: Wir haben da den Unterschied für eine Messung im Neugeborenen-Screening, brauchen wir ungefähr zweieinhalb Minuten pro Kind. Und für die Second-Tier-Methoden brauchen wir dann zusätzlich zu der extra Aufarbeitung eine Messzeit von einer Viertelstunde bis zu einer halben Stunde pro Probe. Das heißt, wenn wir 1 % unserer Kinder messen, dann haben wir praktisch eine Messzeit für eine Probe, die solange dauert, wie wir sonst für 10 Proben haben. Und das ist der Unterschied, was es aufwendig macht von der Zeit her. Es braucht viel mehr Gerätezeit. Und eben diese chromatographische Trennung zu etablieren, damit man alle diese Metaboliten auch entsprechend im Chromatograph auftrennen kann, das ist das, was in der Etablierung eben die zusätzliche Arbeit macht.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Danke schön. – Prof. Hoffmann ergänzend?

Herr Prof. Dr. Hoffmann (DGKJ): Ich hoffe, das wird so langsam klar. Es ist eben natürlich so: Die Quotienten sind ja alle schon da, das hat Herr Fingerhut jetzt so gut erklärt, wie ich es versucht hätte. Und das Neue sind dann zwei neue Methoden, die wir auch schon woanders haben, und da kommt auch ein bisschen glaube ich – ich bin ja auch Labormediziner und leite ein großes Labor –, und da haben wir auch schon ein vergleichbares Beispiel bei dem AGS gehabt, dem Adrenogenitalen Syndrom, wo man auch eine zweite Methode braucht, um die viel mehr Auffälligen nachzuuntersuchen mit einer völlig neuen Methode. Die dauert zehnmal länger, aber es ist ja auch nur ein Zehntel dann, also 1/100 der Proben, ohne die Eltern zu verunsichern, und dann also einen viel besseren prädiktiven Wert zu haben. Und da haben wir eben auch schon festgestellt, das machen wir jetzt, glaube ich, ich weiß nicht ganz genau, aber einige Jahre, dass, wenn dann neue Techniken kommen oder eben gerade auch sogar ein anderer Analyseansatz, dass wir dann gefangen sind in dem G-BA, in der Vorgabe, die dann eben den Stand der Analytik von vor 5 oder 10 Jahren hat. Und da wäre eben eine Offenheit grundsätzlich gut. Also das haben wir jetzt auch schon einmal erlebt, das Gleiche ist auch bei CF, da haben wir sogar 3 Tiers. Und auch da haben wir jetzt in der Nachbegutachtung festgestellt, man könnte es im Endeffekt viel besser machen, also wenn man festlegt, dass die Methode natürlich spezifisch sein muss und dass nicht einer ohne eine Zweitmethode auf einmal 1 % der Neugeborenen für auffällig erklärt. Und auf dem Niveau haben wir ja gute Methoden, dass da eine Offenheit ist und nicht genau gesagt wird „mit der Methode muss der Metabolit gemessen werden“.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Danke schön. – Dr. Blankenstein hat sich gemeldet.

Herr Dr. Blankenstein (DGNS): Wir haben alle vergessen, auf die Frage vom GKV zu antworten: wie lange die Labore Zeit brauchen, um das zu etablieren, deswegen wollte ich noch mal darauf zurückkommen. Zumindest die Labore, die in öffentlicher Hand sind, und ich vertrete ein solches, sind an öffentliche Vergabevorgaben gebunden. Ein Massenspektrometer ist eindeutig etwas, was man als Ausschreibung machen muss. Das heißt, wenn die Richtlinie veröffentlicht wird, kann ich nicht ins Geschäft gehen und das kaufen, ich kann es auch nicht

im Internet bestellen oder beim Hersteller, sondern ich muss eine konforme Ausschreibung machen und die braucht Zeit. Und ich kann erst, wenn das Gerät dann steht, denn das ist das Gerät, auf dem gemessen werden soll, dann die Methode auf dem Gerät etablieren. Und damit sind dann, wenn mir mindestens drei Monate für die Beschaffung verloren gehen, die acht Monate schon verdammt knapp. Und deswegen hatten wir als DGNS und als Vertretung der Labore auch gesagt, wir würden uns in dem Fall, da wir diese Methode ja mal funktionierend haben müssen, sondern auch nach der In-vitro-Diagnostik-Richtlinie stabil mit Haltbarkeit und Probenlagerungsdinge, also da sind einfach die Vorschriften sehr streng, bis man die verwenden darf, etabliert hat, und deswegen wünschen sich die Labore an der Stelle nicht die sechs, sondern insgesamt zwölf Monate. Und es ist tatsächlich auch so ein bisschen zu optimistisch gedacht, dass wir sozusagen mit dem Zeitpunkt der Veröffentlichung die Ausschreibung hinlegen können. Denn zumindest in Berlin im öffentlichen Dienst ist es so, bevor das nicht veröffentlicht ist, bewegt sich niemand. Und das ist halt eine Schwierigkeit, und deswegen bitten wir um Verständnis dafür, dass wir denken, dass wir dieses Mal mit den 6 Monaten nicht hinkommen, weil wir mindestens zwei komplett neue Methoden in der überwiegenden Mehrzahl der Labore komplett neu aufsetzen, entwickeln müssen und vorher dafür noch die nötigen Geräte beschaffen – Danke.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Danke schön. – GKV hat noch eine Frage.

GKV: Ich muss noch ein bisschen feilschen: Wie wäre es denn, wenn wir den 01.04. nächsten Jahres nehmen? Das sind dann wahrscheinlich nicht die vollen 12 Monate, aber ein bisschen weniger.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Zum Ersten, zum Zweiten – wer möchte auf das Angebot eingehen?

Herr Dr. Blankenstein (DGNS): Das ist ein bisschen jetzt wie auf einem orientalischen Kamelmarkt und ich habe nicht die volle Handlungskompetenz. Ich würde da tatsächlich auf die in unserer Stellungnahme genannten Zeiten verweisen, und das läuft nicht – – Also wir sind 11 Screeninglabore in Deutschland, in 11 Screeninglaboren muss zum Zeitpunkt des Inkrafttretens diese Methodik verfügbar sein. Und jeder von uns kann jetzt zu diesem Zeitpunkt nur auch für sein Labor reden und nicht für alle anderen. Wir haben versucht, das so zusammenzufassen. Und deswegen würde ich mich hier auf die in der Stellungnahme genannten Zeiträume zurückziehen wollen. Auch wenn ich mit einem Augenzwinkern sagen würde: Ich glaube, ich würde es bis zum 01.04. schaffen, aber trotzdem würde ich morgen nicht anfangen dürfen, einen Beschaffungsvorgang in Gang zu setzen, sondern der wird erst mit der Veröffentlichung des Beschlusses in Gang gesetzt und allein diese Zeit geht uns schon verloren. Also das ist unsinnig, wenn wir als Privatmenschen denken. Aber wenn wir als öffentliche Institution die Prozesse uns anschauen, so tut mir das leid, die sind alles andere als schnell und auch nicht digitalisiert. – Danke schön. Ralph, vielleicht willst du noch was zu den Zeiträumen ergänzen.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Danke schön.

Herr PD Dr. rer. nat. Fingerhut (DGNS): Ja, Ralph Fingerhut nur kurz. Ich kann mich da nur der Stellungnahme von Herrn Blankenstein anschließen. Und vielleicht würde ich nur noch bemerken: Wir wollen doch alle, dass, wenn es eingeführt wird, es von Anfang an rundläuft. Und wenn wir jetzt um Monate feilschen, ich denke, es ist viel besser, zwei Monate später mit allem richtig anzufangen und die Methoden richtig funktionieren zu haben, als in den ersten Monaten unnötig viele falsch-positive zu haben und Eltern zu beunruhigen.

Herr Dr. med. van Treeck (Vorsitzender): Völlig richtig, danke schön. – Gibt es weitere Fragen aus dem Unterausschuss? KBV? – Nein, auch nicht. Okay, die Hand war einfach nur – –

Okay, dann darf ich mich für Ihre Zeit bedanken, die Sie sowohl in die Stellungnahme als auch in die Anhörung investiert haben, und mich von Ihnen verabschieden und Ihnen noch einen schönen weiteren Tag wünschen. Vielen Dank!

Schluss der Anhörung: 11:46 Uhr