

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:1249–1258  
<https://doi.org/10.1007/s00103-023-03772-7>  
 Eingegangen: 21. April 2023  
 Angenommen: 4. September 2023  
 Online publiziert: 10. Oktober 2023  
 © The Author(s) 2023



Ulrike Mütze · Stefan Kölker

Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,  
 Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

# Evaluierung und Optimierung des Neugeborenen Screenings mittels strukturierter Langzeitbeobachtung – am Beispiel der angeborenen Stoffwechselerkrankungen

## Einleitung

Das Neugeborenen Screening (NGS) ist eine hoch erfolgreiche sekundäre Präventionsmaßnahme mit dem Ziel der Verhinderung schwerer Folgeschäden angeborener, meist genetisch bedingter Erkrankungen durch eine frühe, möglichst präsymptomatische Identifizierung, Diagnose und zeitnahe Einleitung einer Therapie. Seit Einführung des NGS auf Phenylketonurie (PKU) Ende der 1960er-Jahre wurde die Auswahl der Zielkrankheiten weltweit kontinuierlich erweitert [1–3]. Dies wurde insbesondere durch den Einsatz innovativer analytischer Hochdurchsatzverfahren wie der Tandem-Massenspektrometrie Ende der 1990er-Jahre befördert und führte zur Aufnahme von 10 weiteren angeborenen Stoffwechselerkrankungen in das „Erweiterte NGS“ ab 2005 [4]. In den letzten Jahren führten hochdurchsatzfähige molekulargenetische Verfahren, die für die Frühdiagnose von zystischer Fibrose [5], schweren kombinierten Immundefekten (SCID), Sichelzellerkrankheit (SCD) und spinaler Muskelatrophie (SMA; [6, 7]) genutzt werden können, erneut zu Erweiterungen des nationalen NGS-Programms in Deutschland. Aktuell umfasst das deutsche Regel-NGS 19 Einzelkrankheiten: 13 angeborene Stoffwechselerkrankungen, 2 Endokrino-

pathien, zystische Fibrose, SCID, SCD und SMA (■ Tab. 1).

## Von der symptombezogenen Medizin zur sekundären Prävention – vom kranken Menschen zum asymptomatischen Neugeborenen

Im Kontrast zum traditionell symptom-basierten Konzept der Medizin besteht die wesentliche Herausforderung aller Screening-Programme darin, asymptomatische Menschen mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer bestimmten Erkrankung idealerweise bereits im präklinischen Zustand anhand von diagnostischen Biomarkern zu identifizieren, zwischen „physiologischen“ und „pathologischen“ Zuständen klar zu unterscheiden und eine verlässliche Prädiktion des individuellen Erkrankungsverlaufs vorzunehmen. Nur wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, ist die Behandlung einer bislang asymptomatischen Person – im NGS ist diese das asymptomatische Neugeborene – zu rechtfertigen.

Hierzu werden Screening-Untersuchungen, zu denen das NGS gehört, anhand der bereits 1968 von Wilson und Jungner formulierten und weltweit anerkannten Prinzipien geprüft [8]. Diese setzen eine hohe Spezifität und Sensitivität der Screening-Methoden als

Hochdurchsatzanalyse, Kenntnisse der Prävalenz und des natürlichen Verlaufs der Erkrankungen, das Vorhandensein einer wirksamen Therapie und Vorteile einer frühen Diagnose voraus. In den einzelnen Ländern wird dann von den entsprechenden regulatorischen Stellen und Gremien über die Aufnahme von Erkrankungen in das NGS-Programm entschieden. In Deutschland entscheidet nach entsprechendem Antrag und Aufnahme eines Bewertungsverfahrens der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) unter Anhörung stellungnahmeberechtigter Organisationen und der Bewertung des Nutzens durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG; [9]).

Die unterschiedliche Interpretation und Umsetzung der Prinzipien von Wilson und Jungner führen europä- und weltweit zu erheblichen Unterschieden in der Auswahl der NGS-Zielkrankheiten [1–3]. Bislang fokussieren sich viele NGS-Studien auf die technische Machbarkeit und die diagnostische Prozessqualität neuer Screening-Verfahren [10, 11], während die klinische Langzeitentwicklung und der Gesundheitsnutzen früh diagnostizierter und behandelter Kinder und Jugendlicher selten und zumeist wenig systematisch untersucht wurden. Dadurch bedingt blieben der langfristige Nutzen des NGS und das Potenzial für dessen Optimierung weit-

**Tab. 1** Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings (NGS) in Deutschland (Stand: Juli 2023) – Prävalenz und Leitlinienversorgung

Zielkrankheiten		Geschätzte Prävalenz in Deutschland	Vorhandensein von aktuellen Leitlinien (≤ 5 Jahre alt; AWMF), alternativ internationale evidenzbasierte Empfehlungen	
			Konfirmationsdiagnostik nach dem NGS	Therapie und Monitoring
<b>Angeborene Stoffwechselkrankheiten</b>				
1	Phenylketonurie (PKU)	1:10.000	AWMF-Leitlinie 027-021 [72]	AWMF-Leitlinie in Vorbereitung (027-002) Internationale Empfehlungen (Europa [73]; Frankreich [74])
2	Tyrosinämie Typ 1	1:135.000		AWMF-Leitlinie 27-003 [75]
3	Ahornsirupkrankheit (MSUD)	1:180.000		Keine
4	Isovalerialanazidurie (IVA)	1:90.000		Keine
5	Glutarazidurie Typ 1 (GA1)	1:140.000		AWMF-Leitlinie 27-018 [76]
6	Mittelketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCADD)	1:10.000		Keine
7	Langketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCADD)	1:80.000		Keine
8	Langketten-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel/Mangel an mitochondrialem trifunktionellen Protein (LCHADD/mTFPD)	1:160.000		Keine
9	<b>Carnitinstoffwechselstörungen</b>		1:600.000	Keine
10	<i>Carnitin-Palmitoyltransferase-1-Mangel (CPT1)</i>			
11	<i>Carnitin-Palmitoyltransferase-2-Mangel (CPT2)</i> <i>Carnitin-Acylcarnitin-Translokase-Mangel (CACT)</i>			
12	Biotinidase-Mangel	1:28.000		Keine
13	Klassische Galaktosämie	1:75.000		Internationale Empfehlung [77]
<b>Endokrinopathien</b>				
14	Adrenogenitales Syndrom	1:15.000	AWMF-Leitlinie 174-003 [78]	
15	Kongenitale Hypothyreose	1:3000	Internationale Empfehlung [79]	
<b>Weitere</b>				
16	Zystische Fibrose	1:4500	AWMF-Leitlinie 026-024 [80]	
17	Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)	1:30.000	AWMF-Leitlinie in Vorbereitung (198-002)	
18	Sichelzellerkrankheit (SCD)	1:5000	AWMF-Leitlinie 025-016 [81]	
19	Spinale Muskelatrophie (SMA)	1:7000	AWMF-Leitlinie 022-030 [82]	

*AWMF* Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Die Durchführung des nationalen NGS in Deutschland basiert für alle Zielkrankheiten auf der AWMF-Leitlinie 024-012 [71]

gehend unbekannt. Mit dem Ziel, dass Screening-Untersuchungen in der Zusammenschau aller Aspekte (individuell, gesellschaftlich, ökonomisch etc.) mehr nutzen als schaden sollen [12], wurde in den letzten Jahren, auch im Angesicht der neuen genetischen Diagnostikmethoden, eine Erweiterung der Screening-Kriterien nach Wilson und Junger insbesondere um die Evaluation des Nutzens für die gescreente Population gefordert [13, 14].

Nach fast 20-jährigem Bestehen des „erweiterten NGS“ zeigen wir in der vorliegenden Arbeit die Bedeutung der Langzeitbeobachtungen für die Evaluation und kontinuierliche Optimierung des NGS-Programms auf. Klinische Langzeitverläufe der im NGS identifizierten Menschen mit angeborenen

Stoffwechselkrankheiten werden beispielhaft dargestellt.

### Der Nutzen der Langzeitbeobachtung

Menschen mit PKU ermöglicht das NGS durch den frühzeitigen Start einer diätetischen Therapie bereits seit über 50 Jahren eine normale Entwicklung und ein Leben ohne körperliche und kognitive Beeinträchtigung im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter. Dieser Erfolg gilt als Richtwert für alle nachfolgend eingeführten Zielkrankheiten. Allerdings ist es meist nicht möglich, dass alle Daten, die zur Erfüllung der von Wilson und Junger geforderten Kriterien [8] notwendig sind, vor der Einführung einer neuen NGS-Krank-

heit vorliegen. Dies gilt insbesondere auch für den Verlauf von erst durch das Screening identifizierten geringeren Krankheitsausprägungen [15, 16].

Daten zur Langzeitentwicklung nach „erweitertem NGS“ wurden und werden Screening-begleitend in aufwändigen dezentralen Studien erhoben. Erste kleinere Kohorten mit kürzeren Beobachtungszeiträumen erbrachten positive Hinweise [17–20]. Nach nunmehr über 20 Jahren Erfahrung mit dem erweiterten NGS belegen die strukturierte Nachuntersuchung der NGS-Kohorte für angeborene Stoffwechselkrankheiten in Südwestdeutschland ( $N = 306$  Kinder, mittlere Beobachtungsdauer 6,2 Jahre [21]) sowie nationale Kohorten für Einzelkrankheiten, insbesondere für die Glutarazidurie Typ 1 (GA1; nationale Erhebung;

$N = 87$ ; [22]) und die Isovalerialanzidurie (IVA;  $N = 94$ ; [16, 23]), den Gesundheitsnutzen und langfristig positiven Einfluss der frühen Diagnosestellung und Therapie auf die klinische und kognitive Entwicklung für Kinder mit diesen seltenen Krankheiten.

Aus der Vogelperspektive betrachtet erzielen gescreente Menschen mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen hervorragende gesundheitliche Ergebnisse: Eine normale frühe Entwicklung und Intelligenz (95 %), einen symptomfreien Verlauf ohne bleibende krankheitsspezifische Symptome (76 %), eine geringe Mortalität [21] und ein weitgehend normales Wachstum und Gedeihen [24]. Das ist ein wichtiger Erfolg für Kinder, die ohne frühe Diagnose und Therapie schwere Entwicklungsstörungen und Einschränkungen hätten oder von einem vorzeitigen Tod bedroht wären. In der näheren Betrachtung finden sich jedoch krankheitsspezifische Einschränkungen, die den Optimierungsbedarf bei einer Vielzahl von Aspekten deutlich machen und den Nutzen der Langzeitbeobachtung im NGS-Programm unterstreichen. Diese werden im Folgenden ausgeführt.

### Optimierung der Prozesszeiten zur Vermeidung von Stoffwechselentgleisungen

Erweiterte NGS-Programme umfassen eine wachsende Zahl von angeborenen metabolischen Erkrankungen mit dem Risiko einer (neonatalen) Stoffwechselentgleisung. Eine kürzlich durchgeführte Studie zeigte, dass noch bevor das NGS-Ergebnis bekannt war, 14,7 % (28 von 191) der gescreenten Kinder, die eine Erkrankung mit einem Risiko für eine Stoffwechselentgleisung hatten, eine solche bereits im Neugeborenenalter erlitten (medianes Alter: 4 Tage; [21]). Eine metabolische Dekompensation in den ersten Lebenstagen war hierbei jedoch nicht zwangsläufig mit einer ungünstigen langfristigen Entwicklung betroffener Kinder verbunden [21]. Allgemein zeigten sich aber deutliche krankheitsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Vermeidbarkeit von Stoffwechselentgleisungen im weiteren Leben durch das NGS: Bei einigen Krankheiten

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:1249–1258 <https://doi.org/10.1007/s00103-023-03772-7>  
© The Author(s) 2023

U. Mütze · S. Kölker

## Evaluierung und Optimierung des Neugeborenen Screenings mittels strukturierter Langzeitbeobachtung – am Beispiel der angeborenen Stoffwechselerkrankungen

### Zusammenfassung

Das Neugeborenen Screening (NGS) ist ein hoch erfolgreiches Programm der Sekundärprävention mit dem Ziel, schwere Folgeschäden von angeborenen, meist genetisch bedingten Erkrankungen durch möglichst frühe präsymptomatische Identifizierung zu verhindern. Bisherige Studien zeigen wichtige Errungenschaften von NGS-Programmen, decken aber auch eine Reihe von relevanten Schwächen auf. Dazu gehören der zumeist unvollständig verstandene natürliche Verlauf und die phänotypische Vielfalt seltener Krankheiten sowie die unzureichende Möglichkeit einer präzisen, frühen Vorhersage des individuellen Krankheits Schweregrads und damit die Unsicherheiten bei der Falldefinition, der Risikostratifizierung und der Behandlungsindikation. Vor dem Hintergrund der rasanten Entwicklungen in den genetischen

Hochdurchsatztechnologien und der damit verbundenen Möglichkeiten einer zukünftigen erheblichen Ausweitung der NGS-Programme erscheint es überfällig, die strukturierte Langzeitbeobachtung und die hierauf basierende Evaluation des langzeitlichen Gesundheitsnutzens für die im NGS identifizierten Menschen mit seltenen Krankheiten obligatorisch im NGS-Programm zu verankern. Der vorliegende Beitrag erläutert die Bedeutung der Langzeitbeobachtung für die Evaluation und die kontinuierliche Optimierung des NGS. Klinische Langzeitverläufe der im NGS identifizierten Menschen mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen werden beispielhaft dargestellt.

### Schlüsselwörter

Sekundärprävention · Langzeitentwicklung · Beobachtungsstudien · Register · Outcome

## Evaluation and optimization of newborn screening by structured long-term follow-up—using the example of inherited metabolic diseases

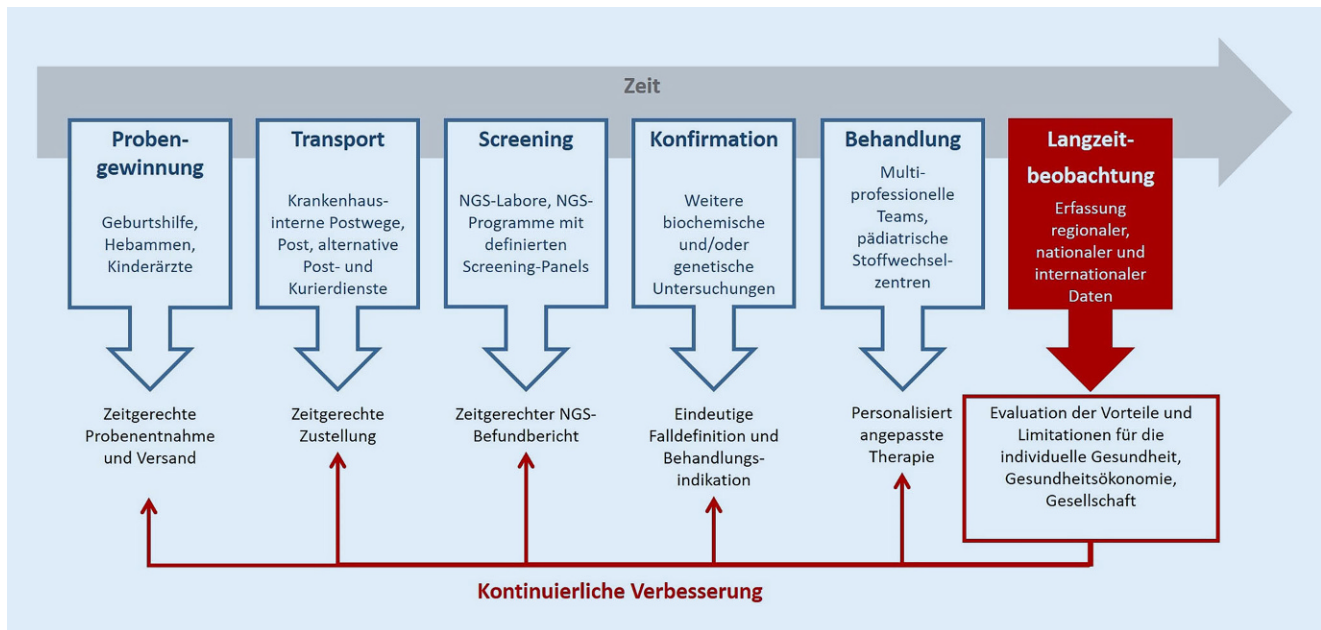
### Abstract

Newborn screening (NBS) is a highly successful secondary prevention program with the goal of preventing severe sequelae of congenital, mostly genetic, diseases by identifying them as early as possible, ideally in the pre-symptomatic period. Studies to date have shown the important achievements of NBS programs but also reveal a number of relevant weaknesses. These include the often incompletely understood natural history and phenotypic diversity of rare diseases as well as the inadequate ability to accurately predict individual disease severity at an early stage and thus the uncertainties in case definition, risk stratification, and treatment indication. In light of the rapid developments in high-throughput genetic technologies and the

associated opportunities for substantial future expansion of NBS programs, it seems overdue to make structured long-term follow-up and the subsequent evaluation of the long-term health benefits mandatory for individuals with rare diseases identified through NBS. This article explains the importance of long-term follow-up for the evaluation and continuous optimization of the screening. Long-term clinical outcomes of people with inherited metabolic diseases identified by NBS are presented as examples.

### Keywords

Secondary prevention · Neonatal screening · Long-term outcome · Observational studies · Registry



**Abb. 1** ▲ Langzeitbeobachtung zur kontinuierlichen Verbesserung des Neugeborenscreenings (NGS). Abbildung adaptiert nach [14]. Von der Probengewinnung über Transport, Screening und Konfirmation zur langfristigen Behandlung und Betreuung

(u. a. IVA, Mittelketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel – MCADD) entgleisten nur eine geringe Anzahl gescreenter Kinder (< 15%), während andere (u. a. Langketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-/Mangel an mitochondrialem trifunktionellen Protein – LCHAD/MTPD und Ahornsirupkrankheit – MSUD) trotz NGS mehrheitlich (> 60%) Stoffwechselkrisen erlitten [21].

Da sich die erste Stoffwechselkrisen überwiegend direkt nach der Geburt ereignete, ist der Zeitpunkt der Mitteilung des NGS-Ergebnisses von großer Relevanz, um Neugeborene vor dem Auftreten erster Symptome zu identifizieren. Damit dieses gelingen kann, zählt jeder Tag, beginnend mit der Probenentnahme über den Transport bis zur Fertigstellung des Befundes (■ **Abb. 1**). Eine kürzliche Untersuchung [21] konnte zeigen, dass in den letzten 15–20 Jahren das Alter bei Probenentnahme zwar gesenkt werden konnte, jedoch die Transportzeiten zunahmten und damit die in der Kinder-Richtlinie des G-BA geforderte gesamte NGS-Prozesszeit von der Abnahme der Blutprobe bis zur Übermittlung des Befundes von 72 h [6] mittlerweile in mehr als 50% der Fälle überschritten wird [21]. Hier besteht für den Erhalt der Qualität des NGS als auch im Hinblick

auf eine potenziell zukünftige NGS-Erweiterung um Zielkrankheiten mit hoher neonataler Entgleisungsfrequenz [25] großer Handlungsbedarf, um einer Verlängerung der Prozesszeiten entgegenzuwirken. Trotz Optimierung dieser Abläufe werden jedoch einzelne, sehr frühe und dabei tödlich verlaufende neonatale Entgleisungen, wie z. B. bei MCADD [26], nicht vollständig verhindert werden können.

### Mögliche bleibende Symptome trotz Neugeborenscreenings

Wie oben dargestellt entwickeln gescreente Kinder und Jugendliche mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten nach früher Identifizierung im NGS und Einleitung einer spezifischen Therapie zumeist keine dauerhaften krankheits-spezifischen Symptome [21] und wachsen und gedeihen regelrecht [24]. Die Detailanalyse zeigt jedoch krankheits-spezifische Unterschiede: eine reduzierte kognitive Leistungsfähigkeit (MSUD [21], klassische IVA [16]; GA1 (Hochausscheider [27], Galaktosämie [21]), wiederholte Stoffwechselfentgleisungen (MSUD; langkettige Fettsäureoxidationsstörungen [21]) oder Abweichungen im Wachstum und Gedeihen [24]: Mit

Ausnahme der PKU (Gewicht; [24, 28]) und GA1 (Kopfumfang; [29]) zeigen gescreente Kinder mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten regelrechte Geburtsmaße [24].

Jedoch, wie bereits für die PKU gezeigt [28], können die Identifizierung durch das NGS und die anschließende frühzeitige (diätetische) Behandlung nicht vollständig vor Wachstumsveränderungen schützen. Für die metabolischen Erkrankungen des NGS zeigt die Längsschnittanalyse der anthropometrischen Maße bis zum Alter von 18 Jahren im Vergleich zur Referenzpopulation eine geringere Körpergröße (Standard Deviation Score:  $-0,5$  SDS;  $p < 0,0001$ ) und einen leicht geringeren Kopfumfang ( $-0,2$  SDS;  $p = 0,0028$ ) bei vergleichbarem Gewicht ( $0,1$  SDS;  $p = 0,5097$ ). Der Body-Mass-Index (BMI) lag demgemäß höher ( $0,4$  SDS;  $p < 0,0001$ ). Diese Ergebnisse waren besonders ausgeprägt, wenn diätetische Maßnahmen (protein-, langkettige Triglycerid- und Galaktosearme Ernährung) erforderlich waren ( $p < 0,001$ ; [24]).



	Individuum <u>mit</u> <b>signifikantem Gesundheitsrisiko</b>	Individuum <u>ohne</u> <b>Gesundheitsrisiko</b>
<b>Behandlung</b>	<p><b>Individuelle Gesundheit:</b> Das hohe Risiko eines irreversiblen Schadens kann durch das NGS und eine frühe Intervention abgemildert oder vermieden werden.</p> <p><b>Gesundheitsökonomie:</b> Potenziell hohe Kosten-Nutzen-Effizienz (in Abhängigkeit von den Kosten der Therapie und deren Effizienz)</p> <p><b>Gesellschaft:</b> Chance eines unabhängigen Lebens mit voller Partizipation, Berufstätigkeit, Steuerzahlung</p> <p>→ <b>Optimalfall</b></p>	<p><b>Individuelle Gesundheit:</b> Kein Gesundheitsnutzen, aber moderates Risiko durch Nebenwirkungen einer nicht indizierten Therapie und negative psychologische Effekte auf das Individuum und die Familie</p> <p><b>Gesundheitsökonomie:</b> Geringe Kosten-Nutzen-Effizienz, keine Ersparnis trotz NGS</p> <p><b>Gesellschaft:</b> Chance eines unabhängigen Lebens mit voller Partizipation, Berufstätigkeit, Steuerzahlung (in Abhängigkeit vom möglichen Schaden durch eine nicht indizierte Therapie)</p> <p>→ <b>Ungünstiger Fall</b></p>
<b>Keine Behandlung</b>	<p><b>Individuelle Gesundheit:</b> Hohes Risiko für irreversible körperliche und kognitive Beeinträchtigung</p> <p><b>Gesundheitsökonomie:</b> Sehr niedrige Kosten-Nutzen-Effizienz, hohe Gesundheitskosten (wie in der Prä-Screening-Ära)</p> <p><b>Gesellschaft:</b> Hohes Risiko für kontinuierliche Bedürftigkeit und hohe sozioökonomische Belastung für Familie und Gesellschaft</p> <p>→ <b>Ungünstigster (zu vermeidender) Fall</b></p>	<p><b>Individuelle Gesundheit:</b> Kein Gesundheitsnutzen, aber geringes Risiko für Schaden durch NGS</p> <p><b>Gesundheitsökonomie:</b> Gute Kosten-Nutzen-Effizienz (in Abhängigkeit von den aktuellen Kosten des NGS-Programmes und der Ersparnis für das Gesundheitssystem)</p> <p><b>Gesellschaft:</b> Unabhängiges Leben mit voller Partizipation, Berufstätigkeit, Steuerzahlung (entsprechend Allgemeinbevölkerung)</p> <p>→ <b>Optimalfall</b></p>

**Abb. 2** ◀ Behandlungsdilemma nach dem Neugeborenscreening (NGS). Möglichkeiten für im Screening identifizierte (asymptomatische) Personen. Abbildung adaptiert nach [14]

## Eindeutige Falldefinitionen und Kriterien für die Therapieindikation werden benötigt

Der Schweregrad des sich entwickelnden klinischen Phänotyps eines Individuums mit einer genetisch bedingten Erkrankung, wie z. B. einer angeborenen Stoffwechselkrankheit, befindet sich auf einem kontinuierlichen Spektrum [30]. Eine präzise Vorhersage des individuellen Schweregrades vor dem Auftreten erster klinischer Symptome zu geben, ist deshalb eine große Herausforderung. Allerdings bedarf ein im NGS identifiziertes asymptomatisches Neugeborenes für die Entscheidung zur Therapie einer klaren Falldefinition und einer möglichst genauen Vorhersage des zukünftigen Schweregrads.

Mit der Einführung des NGS stieg die Geburtsprävalenz einiger Zielkrankheiten im Vergleich zum vorangegangenen Zeitraum an (Beispiele: MCADD [15, 31] und IVA [16, 32]). Dieser Unterschied erklärt sich zum einen aus der hohen diagnostischen Dunkelziffer vor der Einführung des NGS, zum anderen jedoch auch aus der zusätzlichen Identifizierung von Menschen mit bis dato unbekanntem und möglicherweise benignen Verlaufsvarianten [16, 33]. Diese erweitern in den NGS-Kohorten

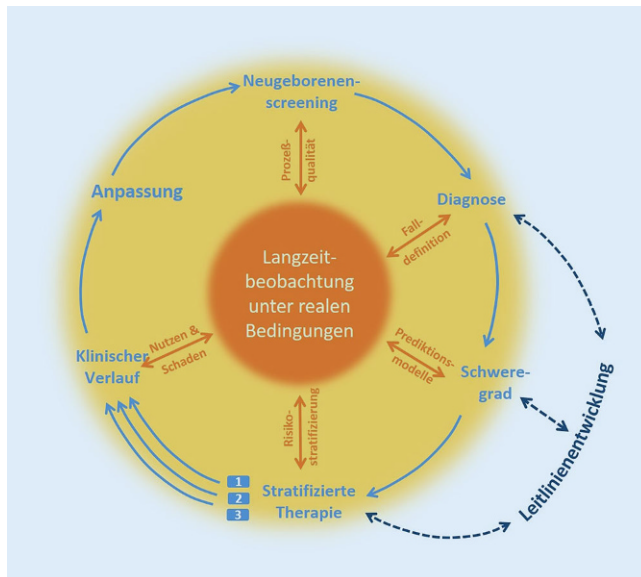
das Spektrum des bekannten klassischen Phänotyps hin zu Manifestationen mit einem abgeschwächten Verlauf. Dies birgt das Risiko, dass der Gesundheitsnutzen von NGS-Programmen überschätzt wird, wenn die klinischen Schweregrade der NGS- und Prä-NGS-Kohorten deutlich voneinander abweichen. Zudem birgt die Identifizierung von Menschen mit benignen, nicht therapiebedürftigen Verlaufsvarianten die Gefahr, dass die Einleitung einer Therapie für diese Menschen keinen Zusatznutzen bringt, sondern sogar mit der Gefahr des Auftretens unerwünschter Wirkungen der nicht benötigten Therapie einhergehen kann (▣ Abb. 2).

Große Anstrengungen müssen daher unternommen werden, eindeutige Falldefinitionen und Kriterien für die Therapieindikation vor Beginn des NGS festzulegen. Bei seltenen Krankheiten wie den angeborenen Stoffwechselkrankheiten des NGS kann dies in Pilotstudien an nationalen oder internationalen Kohorten herausgearbeitet werden. Die Evaluation der Langzeitverläufe ermöglicht hierbei die Erarbeitung exakter Falldefinitionen, die Identifizierung prädiktiver Biomarker und in der Folge einer stratifizierten Therapie [16, 23, 34, 35]. So konnte gezeigt werden, dass sich Kinder mit einer abgeschwächten Ausprägung der IVA, die sich bei 80 % der im Scree-

ning identifizierten Kinder findet, therapieunabhängig exzellent entwickeln [16], und eine neue Studie zeigt frühe Möglichkeiten der Prädiktion des klinischen Schweregrades für diese Kohorte auf [23]. Diese Erkenntnis kann viele Kinder und Familien vor Übertherapie und damit vor Schaden infolge des NGS bewahren.

## Ermöglichung evidenzbasierter Leitlinien auf der Grundlage von Langzeitbeobachtung

Langzeitbeobachtungsstudien ermöglichen auch die Evaluation der angewandten Therapien und damit die Entwicklung von Leitlinien (▣ Abb. 3). Ein erfolgreiches Beispiel hierfür ist die GA1. Die prognostisch entscheidende Krankheitsmanifestation ist das Auftreten einer irreversiblen dystonen Bewegungsstörung als Folge einer Schädigung des Striatums, das Teil der Basalganglien im Gehirn ist. Dieses Ereignis tritt akut oder schleichend beim bis dahin asymptomatischen Säugling oder Kleinkind auf [36, 37]. Eine erst nach Auftreten der Symptome begonnene Behandlung führt nicht zu einer Verbesserung des klinischen Outcomes [38]. Daher wurde die GA1 in der Hoffnung, dass ein präsymptomatischer Behandlungsbeginn das Auftreten von Symptomen verhindern könnte, in den späten 1990er-



**Abb. 3** ◀ Langzeitbeobachtung als zentrales Werkzeug des Neugeborenen-Screening (NGS)-Programms zur stetigen Evaluation und Verbesserung des NGS-Prozesses, der Diagnose und personalisierter Therapie. Die Ziffern 1–3 stehen beispielhaft für unterschiedliche stratifizierte oder personalisierte Therapie-zweige. Abbildung adaptiert nach [14]

Jahren in erste NGS-Pilotstudien und nationale NGS-Programme aufgenommen, die diesen Nutzen nachfolgend nachweisen konnten [36, 37]. Dieser erste Erfolg war der Ausgangspunkt für die Entwicklung einer internationalen Leitlinie [39] und einer Reihe von Langzeitbeobachtungsstudien mit GA1-Betroffenen. Diese zeigten, dass eine Notfallbehandlung während kataboler Episoden die wirksamste Maßnahme zur Vermeidung einer (akut auftretenden) Dystonie ist [40–42], eine Carnitin-Supplementierung die Sterblichkeitsrate senkt, Riboflavin aber keine nachweisbare positive Wirkung zeigt [36] und dass beide GA1-Phänotypen (sog. Hoch- und Niedrigausscheider) unbehandelt ein hohes Risiko für das Auftreten striataler Schäden aufweisen [36]. Schließlich gelang zudem der wichtige Nachweis, dass eine balancierte, Lysin-arme Diät unter Supplementation mit Lysin-freien, Arginin- und Tryptophan-angereicherten Aminosäurenpräparaten gegenüber einer proteinarmen Diät überlegen ist [40, 43]. Diese Ergebnisse führten zu kontinuierlichen Erweiterungen und Verbesserungen einer S3-Leitlinie [44–46], die mittlerweile in der vierten Fassung vorliegt (AWMF-Registernummer 027-018).

Nach fast 20 Jahren klinischer Forschung liegen somit solide Belege dafür vor, dass GA1 eine behandelbare Krankheit ist und dass ein positives neuro-

logisches Outcome neben der Frühdiagnose mittels NGS wesentlich von einer hohen Therapiequalität und deren Aufrechterhaltung durch ein multiprofessionelles Team abhängt [22, 27, 40, 42, 47]. Zudem zeigen die fortlaufenden Beobachtungsstudien weitere Aspekte der Krankheit, wie chronische Nierenerkrankungen [22], fortschreitende Veränderungen der weißen Substanz [48] und einen leicht verringerten IQ bei Kindern und Jugendlichen der Hochoausscheider-Gruppe [27]. Weitere Forschung ist erforderlich, um wirksame Therapien zu finden, die diese Veränderungen aufhalten können.

### Spezialisierte lebenslange Versorgung

Durch das NGS identifizierte und frühzeitig behandelte Menschen erreichen in aller Regel das Erwachsenenalter und haben eine gute Lebenserwartung. Hieraus ergibt sich ein wachsender Bedarf an spezialisierter lebenslanger Versorgung und eine Anpassung der Versorgung an altersbezogene Erfordernisse und Besonderheiten, inklusive einer kompetenten Betreuung bei Schwangerschaften. Während allerdings fast alle Universitätskliniken spezialisierte pädiatrische Ambulanzen vorhalten, sind Ambulanzen für Erwachsene mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten derzeit noch nicht flächendeckend vorhanden und etablierte

Transitionsmodelle [49, 50] selten. Dabei ist gerade für das den Großteil des Lebens ausmachende Erwachsenenalter eine spezialisierte und regelmäßig evaluierte, evidenzbasierte Therapie mit Anpassung an spezielle Bedürfnisse und Anforderungen [51–54] notwendig.

### Zukünftige Erweiterung des Neugeborenen-Screenings

Seit dem Start vor über 50 Jahren ist das NGS ein dynamisches Programm, das parallel zu technischen Innovationen weiterentwickelt wurde. Jedoch ist die Weiterentwicklung des Programms nicht allein an technische Bedingungen gekoppelt, sondern erfordert zudem die Erfüllung von Voraussetzungen, die von Wilson und Jungner in den 1960er-Jahren für die WHO erarbeitet wurden [8]. Diese Screening-Kriterien für seltene Krankheiten vollständig zu erfüllen, ist vor einer Aufnahme in das NGS häufig nicht sicher gewährleistet, wodurch die oben dargestellten Unsicherheiten bezüglich der Falldefinition und Therapieindikationsstellung resultieren [16]. Daher sind Pilotstudien vor Aufnahme in das NGS sowie eine anschließende begleitende Evaluierung des Gesundheitsnutzens durch Langzeitbeobachtungsstudien unerlässlich, um die vorhandenen Wissenslücken kontinuierlich zu schließen und das NGS-Programm iterativ zu optimieren (▣ Abb. 1 und ▣ Abb. 3).

Ein Beispiel ist der neonatale Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel. NGS-Pilotstudien konnten zeigen, dass ein NGS hier technisch möglich ist [55–58]. Eine Nachbeobachtungsstudie ergab, dass sich alle Kinder mit neonatalem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, die durch das NGS identifiziert wurden, nach einer ausschließlich oralen Therapie bis in das zweite Lebensjahr hinein altersentsprechend entwickelten [59]. Zudem profitierten viele Mütter, deren eigener Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel bis dahin unerkannt geblieben war und die Ursache für den Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel ihrer neugeborenen Kinder bildete, ebenfalls vom NGS und der hierdurch ermöglichten weiteren diagnostischen Abklärung und Therapie [60]. Diese Studien haben dazu geführt, dass die Aufnahme des neona-

talien Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels in das Regel-NGS zusammen mit weiteren, im Rahmen der Abklärung ebenfalls identifizierbaren Krankheiten (Homozystinurie, Methylmalonazidurie, Propionazidämie; [61]) aktuell geprüft wird [62]. Die präventive Bedeutung eines solchen NGS für die Entwicklung eines Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels im späteren Säuglingsalter war noch nicht abschließend geklärt [63]. Eine aktuelle Erhebung zum infantilen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel in Kooperation mit der Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)<sup>1</sup> konnte nun aber darstellen, dass das Risiko für einen symptomatischen infantilen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel bei Vorhandensein eines Pilotcreenings auf neonatalen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel um den Faktor 4 geringer ist, verglichen mit Kindern ohne Zugang zu einem solchen Screening [64, 65].

### Gesellschaftliche und gesundheitsökonomische Aspekte des Neugeborenen-screenings

Neben dem individuellen gesundheitlichen Nutzen für die Identifizierten sollten NGS-Programme für die untersuchte Bevölkerung, die Gesellschaft und die Gesundheitssysteme machbar und angemessen sein [8]. Die Kosten der Therapie für im NGS Identifizierte sowie der Einrichtung und Aufrechterhaltung der notwendigen Infrastrukturen müssen mit den Kosten der Therapien nicht gescreenter erkrankter Menschen verglichen und mit den weiteren Kosten oder Einsparungen für die Gesellschaft korreliert werden ([66–68]; **Abb. 2**). Hierfür müssen soziodemografische Merkmale wie Bildung, Beschäftigung, Elternschaft in erwachsenen Kohorten [49, 50] erfasst und ausgewertet werden. Darüber hinaus sollten unterschiedliche Behandlungsoptionen bei wirtschaftlichen Bewertungen berücksichtigt werden. So konnte für die USA gezeigt werden, dass das NGS auf PKU mit einer phenylalaninarmen Diät gesundheitsökonomisch kos-

teneffektiv war, während sich keine Kosteneffektivität für die Kofaktortherapie zeigte [69]. Analog dazu wird die Einführung höchstpreisiger Gentherapien und anderer neuartiger Therapien für (künftige) NGS-Zielkrankheiten eine sorgfältige Bewertung der wirtschaftlichen Folgen aus gesellschaftlicher Sicht und die Etablierung innovativer Preismodelle erfordern, insbesondere wenn bereits etablierte Therapien zur Verfügung stehen.

### Langzeitbeobachtung sollte in Zukunft das Neugeborenen-screening begleiten

Gray und Kollegen formulierten die wichtige Erkenntnis, dass Screening-Programme positive und negative Auswirkungen haben können und dass bisher nur einige von ihnen mehr positive als negative Effekte zu annehmbaren Kosten haben [12]. Es ist wichtig, dies anzuerkennen, es bei der Planung einer Ausweitung von NGS-Programmen zu berücksichtigen und unermüdlich an der Verbesserung der Qualität der bereits bestehenden Programme zu arbeiten. Langzeitbeobachtungsstudien sind dafür elementare Werkzeuge (**Abb. 3**): Sie helfen, (1) den natürlichen Verlauf und die phänotypische Vielfalt seltener Krankheiten besser zu verstehen, (2) individuelle Krankheitsverläufe frühzeitig und präzise vorherzusagen, (3) die Unsicherheit bei der Falldefinition, der Risikostratifizierung und der Behandlungsindikation zu verringern, (4) den individuellen gesundheitlichen Nutzen sowie den wirtschaftlichen und gesellschaftlichen Nutzen von NGS-Programmen zu bewerten und (5) die kontinuierliche Anpassung und Verbesserung dieser zu ermöglichen. Begleitet wird dieser Prozess durch eine parallele Leitlinienentwicklung und stetige Aktualisierung, die für die im NGS identifizierten Menschen eine flächendeckende und bestmögliche Therapie bei sehr seltenen Erkrankungen erlauben. Allerdings sind diese Möglichkeiten bisher keineswegs ausgeschöpft, was sich unter anderem an dem noch unvollständigen Vorliegen evidenzbasierter Leitlinien für aktuelle NGS-Zielkrankheiten zeigt (**Tab. 1**).

Dies lässt sich u. a. damit begründen, dass Langzeitbeobachtungsstudien und Leitlinienentwicklungen sehr zeit-, personal- und kostenintensiv sind.

Ohne eine kontinuierliche Evaluation im Rahmen von Langzeitbeobachtungsstudien mit gescreenten Menschen erfüllt das bestehende NGS in Deutschland bislang formal nicht die Kriterien eines Public Health Programmes, das regelmäßig evaluiert und optimiert werden sollte. Angesichts der oben dargestellten Erfolge (hinsichtlich der Versorgung und Therapie der gescreenten Menschen) sowie der Herausforderungen durch aktuelle und zukünftige Erweiterungen des NGS mit zum Teil neuen genetischen, kostenintensiven Therapien ist ein Verzicht auf die institutionelle Etablierung von Langzeitbeobachtungsstudien und -registern nicht mehr vertretbar.

Daher erscheint es überfällig, die Screening-Kriterien von Wilson und Jungner [8] zu revidieren und die strukturierte Evaluation des langfristigen Gesundheitsnutzens des NGS für Menschen mit seltenen Krankheiten, die im NGS identifiziert wurden, strukturell fest zu verankern [14]. Der Aufbau eines institutionell unterstützten NGS-Registers unter Einhaltung ethisch-rechtlicher Anforderungen, der allgemeinen Datenschutzverordnung<sup>2</sup> und der FAIR-Datengrundsätze<sup>3</sup> sowie der Integration der Perspektiven von Patienten, Familien und der Gesellschaft erscheint hierzu unerlässlich. Eine Vernetzung im europäischen und internationalen Kontext unter Einbeziehung europäischer Referenznetzwerke und deren Patientenregister ist zudem wünschenswert [70], um die bestehende Datenfragmentierung, parallele Aktivitäten und die Forschung an kleinen Stichproben und andere Einschränkungen zu überwinden.

Zusammenfassend belegen Langzeitentwicklungsstudien den großen Erfolg des NGS. Für den Erhalt und die stete Optimierung des NGS als umfassendes

<sup>1</sup> ESPED, Universität Mainz; <https://www.unimedizin-mainz.de/esped/home/home.html> (Zugriffsdatum 21.07.2023).

<sup>2</sup> GDPR (General Data Protection Regulation), <https://gdpr.eu> (Zugriffsdatum 21.07.2023).

<sup>3</sup> FAIR: Findable, Accessible, Interoperable, Reusable, s. <https://www.go-fair.org/fair-principles/> (Zugriffsdatum 21.07.2023).



Programm ermöglichen Evaluationen der Langzeitentwicklung eine kontinuierliche Überprüfung, Anpassung und Optimierung des Screenings und der Therapie: Für ein bestmögliches Outcome der identifizierten Menschen und den größten Nutzen für die screenende und gescreente Gesellschaft.

## Korrespondenzadresse

### PD Dr. med. Ulrike Mütze

Sektion Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg, Deutschland  
ulrike.muetze@med.uni-heidelberg.de

**Förderung.** Der Artikel wurde im Rahmen der Langzeitbeobachtungsstudie „Langzeit-Entwicklung von Patienten mit angeborenen Störungen des Intermediärstoffwechsels nach Diagnosestellung im erweiterten Neugeborenen-Screening“ (DRKS-ID: DRKS00013329) erstellt. Diese wurde gefördert von der Dietmar Hopp Stiftung, St. Leon-Rot (Förderungsnummer 2311221, 1DH2011117 an S. Kölker).

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Kölker hat Forschungsförderungen der Dietmar Hopp Stiftung, St. Leon-Rot, erhalten. U. Mütze hat Forschungsförderungen der medizinischen Fakultät Heidelberg und von Danone, Nutricia Metabolics erhalten. U. Mütze und S. Kölker bestätigen ihre Unabhängigkeit von den Sponsoren. Der Inhalt des Artikels wurde nicht von den Sponsoren beeinflusst. S. Kölker und U. Mütze geben an, dass keine weiteren Interessenkonflikte bestehen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Ma-

terials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

## Literatur

- Loeber JG, Platis D, Zetterström RH et al (2021) Neonatal screening in Europe revisited: an ISNS perspective on the current state and developments since 2010. *Int J Neonatal Screen*. <https://doi.org/10.3390/ijns7010015>
- Pollitt RJ (2006) International perspectives on newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 29:390–396. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0259-2>
- Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG et al (2015) Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 39:171–187. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.03.002>
- G-BA (2005) Änderung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) zur Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings. <https://www.g-ba.de/beschluesse/170/>. Zugegriffen: 21. Juli 2023 (Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (BAnz. Nr. 60 S. 4833 vom 31.03.2005). In: Krankenkassen GbDÄu (ed) Gemeinsamer Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen)
- Sommerburg O, Krulisova V, Hammermann J et al (2014) Comparison of different IRT-PAP protocols to screen newborns for cystic fibrosis in three central European populations. *J Cyst Fibros* 13:15–23. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2013.06.003>
- G-BA (2022) Kinder-Richtlinie. Richtlinie zur Früherkennung von Krankheiten bei Kindern. [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2848/Kinder-RL\\_2022-04-21\\_ik-2022-06-23.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2848/Kinder-RL_2022-04-21_ik-2022-06-23.pdf). Zugegriffen: 21. Juli 2023 (In: Krankenkassen GbDÄu (ed) Gemeinsamer Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen)
- Tesorero R, Janda J, Hörster F et al (2023) A high-throughput newborn screening approach for SCID, SMA, and SCD combining multiplex qPCR and tandem mass spectrometry. *PLoS ONE* 18:e283024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283024>
- Wilson J, Jungner G (1968) Principles of screening for disease. World Health Organization, Geneva
- G-BA (2023) Bewertung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für die ambulante und/oder stationäre Versorgung. <https://www.g-ba.de/themen/methodenbewertung/bewertung-erprobung/ambulant-stationaer/>. Zugegriffen: 21. Juli 2023 (In: Bundesausschuss G (ed) Gemeinsamer Bundesausschuss)
- Schulze A, Kohlmüller D, Mayatepek E (1999) Sensitivity of electrospray-tandem mass spectrometry using the phenylalanine/tyrosine-ratio for differential diagnosis of hyperphenylalaninemia in neonates. *Clin Chim Acta* 283:15–20
- Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K (2003) Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 348:2304–2312. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa025225>
- Gray JA, Patnick J, Blanks RG (2008) Maximising benefit and minimising harm of screening. *BMJ* 336:480–483. <https://doi.org/10.1136/bmj.39470.643218.94>
- Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Déry V (2008) Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ* 86:317–319. <https://doi.org/10.2471/blt.07.050112>
- Mütze U, Mengler K, Boy N et al (2022) How longitudinal observational studies can guide screening strategy for rare diseases. *J Inherit Metab Dis* 45:889–901. <https://doi.org/10.1002/jimd.12508>
- Maier EM, Liebl B, Röschinger W et al (2005) Population spectrum of ACADM genotypes correlated to biochemical phenotypes in newborn screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Hum Mutat* 25:443–452. <https://doi.org/10.1002/humu.20163>
- Mütze U, Henze L, Gleich F et al (2021) Newborn screening and disease variants predict neurological outcome in isovaleric aciduria. *J Inherit Metab Dis* 44:857–870. <https://doi.org/10.1002/jimd.12364>
- Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD et al (2011) Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab* 104:470–475. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2011.09.021>
- Wilcken B, Haas M, Joy P et al (2009) Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 124:e241–e248. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0586>
- Landau YE, Waisbren SE, Chan LM, Levy HL (2017) Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston children's hospital: benefits and challenges in defining true disease. *J Inherit Metab Dis* 40:209–218. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-0004-4>
- Lindner M, Gramer G, Haegge G et al (2011) Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases—report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 6:44. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-44>
- Mütze U, Garbade SF, Gramer G et al (2020) Long-term outcomes of individuals with metabolic diseases identified through newborn screening. *Pediatrics* 146(5):e20200444
- Boy N, Mengler K, Thimm E et al (2018) Newborn screening: a disease-changing intervention for glutaric aciduria type 1. *Ann Neurol* 83:970–979. <https://doi.org/10.1002/ana.25233>
- Mütze U, Henze L, Schröter J, Gleich F, Lindner M, Grünert SC, Spiekeroetter U, Santer R, Thimm E, Ensenaer R, Weigel J, Beblo S, Arélin M, Hennermann JB, Marquardt I, Freisinger P, Krämer J, Dieckmann A, Weinhold N, Schiergens KA, Maier EM, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S (2023) Isovaleric aciduria identified by newborn screening: strategies to predict disease severity and stratify treatment. *J Inherit Metab Dis*. <https://doi.org/10.1002/jimd.12653>
- Mütze U, Garbade SF, Gleich F et al (2023) Long-term anthropometric development of individuals with inherited metabolic diseases identified by newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 46:15–27. <https://doi.org/10.1002/jimd.12563>
- Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM et al (2016) Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 39:341–353. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9907-8>
- Mütze U, Nennstiel U, Odenwald B et al (2022) Sudden neonatal death in individuals with medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase



- deficiency: limit of newborn screening. *Eur J Pediatr* 181:2415–2422. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04421-y>
27. Märtnner EMC, Thimm E, Guder P et al (2021) The biochemical subtype is a predictor for cognitive function in glutaric aciduria type 1: a national prospective follow-up study. *Sci Rep* 11:19300. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98809-9>
  28. Thiele AG, Gausche R, Lindenberg C et al (2017) Growth and final height among children with phenylketonuria. *Pediatrics*. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0015>
  29. Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V et al (2015) The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 38:1041–1057. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9839-3>
  30. Simon E, Flaschker N, Schadewaldt P, Langenbeck U, Wendel U (2006) Variant Maple Syrup Urine Disease (MSUD)—the entire spectrum. *J Inherit Metab Dis* 29:716–724. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0276-1>
  31. Klose DA, Kölker S, Heinrich B et al (2002) Incidence and short-term outcome of children with symptomatic presentation of organic acid and fatty acid oxidation disorders in Germany. *Pediatrics* 110:1204–1211
  32. Moorthie S, Cameron L, Sagoo GS, Bonham JR, Burton H (2014) Systematic review and meta-analysis to estimate the birth prevalence of five inherited metabolic diseases. *J Inherit Metab Dis* 37:889–898. <https://doi.org/10.1007/s10545-014-9729-0>
  33. Ensenauer R, Vockley J, Willard JM et al (2004) A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 75:1136–1142. <https://doi.org/10.1086/426318>
  34. Zielonka M, Garbade SF, Gleich F et al (2020) From genotype to phenotype: early prediction of disease severity in argininosuccinic aciduria. *Hum Mutat* 41:946–960. <https://doi.org/10.1002/humu.23983>
  35. Zielonka M, Kölker S, Gleich F et al (2019) Early prediction of phenotypic severity in citrullinemia type 1. *Ann Clin Transl Neurol* 6:1858–1871. <https://doi.org/10.1002/acn3.50886>
  36. Kölker S, Garbade SF, Greenberg CR et al (2006) Natural history, outcome, and treatment efficacy in children and adults with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 59:840–847. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000219387.79887.86>
  37. Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH (2003) Type I glutaric aciduria, part 1: natural history of 77 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 121c:38–52. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.20007>
  38. Bjugstad KB, Goodman SI, Freed CR (2000) Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric acidemia type 1. *J Pediatr* 137:681–686. <https://doi.org/10.1067/mpd.2000.108954>
  39. Kölker S, Christensen E, Leonard JV et al (2007) Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I). *J Inherit Metab Dis* 30:5–22. <https://doi.org/10.1007/s10545-006-0451-4>
  40. Heringer J, Boy SP, Ensenauer R et al (2010) Use of guidelines improves the neurological outcome in glutaric aciduria type I. *Ann Neurol* 68:743–752. <https://doi.org/10.1002/ana.22095>
  41. Kölker S, Garbade SF, Boy N et al (2007) Decline of acute encephalopathic crises in children with glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency identified by newborn screening in Germany. *Pediatr Res* 62:357–363. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318137a124>
  42. Strauss KA, Donnelly P, Wintermark M (2010) Cerebral haemodynamics in patients with glutaryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Brain* 133:76–92. <https://doi.org/10.1093/brain/awp297>
  43. Strauss KA, Williams KB, Carson VJ et al (2020) Glutaric acidemia type 1: treatment and outcome of 168 patients over three decades. *Mol Genet Metab* 131:325–340. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.09.007>
  44. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM et al (2022) Recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: third revision. *J Inherit Metab Dis*. <https://doi.org/10.1002/jimd.12566>
  45. Boy N, Mühlhausen C, Maier EM et al (2017) Proposed recommendations for diagnosing and managing individuals with glutaric aciduria type 1: second revision. *J Inherit Metab Dis* 40:75–101. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9999-9>
  46. Kölker S, Christensen E, Leonard JV et al (2011) Diagnosis and management of glutaric aciduria type I—revised recommendations. *J Inherit Metab Dis* 34:677–694. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9289-5>
  47. Boy N, Mengler K, Heringer-Seifert J, Hoffmann GF, Garbade SF, Kölker S (2021) Impact of newborn screening and quality of therapy on the neurological outcome in glutaric aciduria type 1: a meta-analysis. *Genet Med* 23:13–21. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00971-4>
  48. Harting I, Boy N, Heringer J et al (2015) 1H-MRS in glutaric aciduria type 1: impact of biochemical phenotype and age on the cerebral accumulation of neurotoxic metabolites. *J Inherit Metab Dis* 38:829–838. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9826-8>
  49. Mütze U, Roth A, Weigel JF et al (2011) Transition of young adults with phenylketonuria from pediatric to adult care. *J Inherit Metab Dis* 34:701–709. <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9284-x>
  50. Mütze U, Thiele AG, Baerwald C, Ceglarek U, Kiess W, Beblo S (2016) Ten years of specialized adult care for phenylketonuria—a single-centre experience. *Orphanet J Rare Dis* 11:27. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0410-6>
  51. Couce ML, Del Toro M, García-Jiménez MC et al (2018) Transition from paediatric care to adult care for patients with mucopolysaccharidosis. *Rev Clin Esp* 218:17–21. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2017.06.005>
  52. Packman W, Mehta I, Rafie S, Mehta J, Naldi M, Mooney KH (2012) Young adults with MSUD and their transition to adulthood: psychosocial issues. *J Genet Couns* 21(5):692–703
  53. Trefz FK, van Spronsen FJ, MacDonald A et al (2015) Management of adult patients with phenylketonuria: survey results from 24 countries. *Eur J Pediatr* 174:119–127
  54. Tuncel AT, Boy N, Morath MA, Hörster F, Mütze U, Kölker S (2018) Organic acidurias in adults: late complications and management. *J Inherit Metab Dis* 41:765–776. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0135-2>
  55. Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P et al (2020) Newborn screening for vitamin B12 deficiency in Germany—strategies, results, and public health implications. *J Pediatr* 216:165–172.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.052>
  56. Hinton CF, Ojodu JA, Fernhoff PM, Rasmussen SA, Scanlon KS, Hannon WH (2010) Maternal and neonatal vitamin B12 deficiency detected through expanded newborn screening—United States, 2003–2007. *J Pediatr* 157:162–163. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.03.006>
  57. Röschinger W, Sonnenschein S, Schuhmann E, Nennstiel-Ratzel U, Roscher AA, Olgemöller B (2015) Neue Zielerkrankungen im Neugeborenen-screening. *Monatsschr Kinderheilkd* 163:142–149. <https://doi.org/10.1007/s00112-014-3297-0>
  58. Scolamiero E, Villani GR, Ingenito L et al (2014) Maternal vitamin B12 deficiency detected in expanded newborn screening. *Clin Biochem* 47:312–317. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.08.020>
  59. Mütze U, Walter M, Keller M et al (2021) Health outcomes of infants with vitamin B12 deficiency identified by newborn screening and early treated. *J Pediatr*. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.02.009>
  60. Reischl-Hajjibadi AT, Garbade SF, Feyh P et al (2022) Maternal vitamin B12 deficiency detected by newborn screening—evaluation of causes and characteristics. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu14183767>
  61. 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 (2023) Combined newborn screening allows comprehensive identification also of attenuated phenotypes for methylmalonic acidurias and homocystinuria. *Nutrients* 15(15):3355. <https://doi.org/10.3390/nu15153355>
  62. G-BA (2022) Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 135 Absatz 1 in Verbindung mit § 26 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5689/2022-10-20\\_Einl-Beratung\\_Vitamin-B12-Mangel-erw-Neugeborenen-Screening.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5689/2022-10-20_Einl-Beratung_Vitamin-B12-Mangel-erw-Neugeborenen-Screening.pdf). Zugegriffen: 21. Juli 2023 (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung des Beratungsverfahrens. In: Bundesausschuss G(ed))
  63. Ljungblad UW, Astrup H, Mørkrid L et al (2022) Breastfed infants with spells, tremor, or irritability: rule out vitamin B12 deficiency. *Pediatr Neurol* 131:4–12. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2022.03.003>
  64. Mütze U, Syrbe S, Kölker S (2021) Vitamin B12-Mangel im ersten Lebensjahr (ESPED Jahresbericht 2021). In: Susanne Blumenkamp DPC, Urschitz JSuMS (eds) ESPED Jahresbericht 2021. Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland, p 35–36. [https://www.unimedizin-mainz.de/typo3temp/secure\\_downloads/43045/0/b5b155c936d4c1b471b7490e1bf1b3af2e301bd1/JaBe2021\\_220905.pdf](https://www.unimedizin-mainz.de/typo3temp/secure_downloads/43045/0/b5b155c936d4c1b471b7490e1bf1b3af2e301bd1/JaBe2021_220905.pdf). Zugegriffen: 21. Juli 2023
  65. Mütze U, Syrbe S, Kölker S (2022) Vitamin B12-Mangel im ersten Lebensjahr (ESPED Jahresbericht 2022). Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz (Hrsg). Mainz 26–29
  66. Bessey A, Chilcott J, Pandor A, Paisley S (2020) The cost-effectiveness of expanding the UK newborn bloodspot screening programme to include five additional inborn errors of metabolism. *Int J Neonatal Screen*. <https://doi.org/10.3390/ijns6040093>

67. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S (2004) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 8(iii):1–121
68. Pfeil J, Listl S, Hoffmann GF, Kolker S, Lindner M, Burgard P (2013) Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type 1: a cost-effectiveness analysis. *Orphanet J Rare Dis* 8:167. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-167>
69. Chen HF, Rose AM, Waisbren S, Ahmad A, Prosser LA (2021) Newborn screening and treatment of phenylketonuria: projected health outcomes and cost-effectiveness. *Children* (Basel). <https://doi.org/10.3390/children8050381>
70. Opladen T, Gleich F, Kozich V et al (2021) U-IMD: the first unified European registry for inherited metabolic diseases. *Orphanet J Rare Dis* 16:95. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01726-3>
71. AWMF (2019) 024-012 S2k-Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-012l\\_S2k\\_Neugeborenencreening\\_2022-02\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/024-012l_S2k_Neugeborenencreening_2022-02_01.pdf). Zugegriffen: 21. Juli 2023
72. AWMF (2019) Konfirmationsdiagnostik bei Verdacht auf angeborene Stoffwechselkrankheiten aus dem Neugeborenencreening, 027-021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/027-021.html>. Zugegriffen: 21. Juli 2023
73. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K et al (2017) The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 12:162. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
74. Haute Autorité de Santé Phénylcétonurie. <https://has-sante.fr/>. Zugegriffen: 1. Sept. 2023
75. AWMF (2022) 27-003 Diagnostik und Therapie der hepatorenen Tyrosinämie (Tyrosinämie Typ 1). [https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-003l\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-der-hepatorenen-Tyrosinaemie\\_Typ-1\\_2022-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-003l_S2k_Diagnostik-Therapie-der-hepatorenen-Tyrosinaemie_Typ-1_2022-12.pdf). Zugegriffen: 21. Juli 2023
76. AWMF (2022) 027-018 S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Management der Glutarazidurie Typ 1 (Synonym: Glutaryl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz). [https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-018l\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Management-der-Glutarazidurie-Typ-1\\_2022-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/027-018l_S3_Diagnostik-Therapie-Management-der-Glutarazidurie-Typ-1_2022-05.pdf). Zugegriffen: 21. Juli 2023
77. Welling L, Bernstein LE, Berry GT et al (2017) International clinical guideline for the management of classical galactosemia: diagnosis, treatment, and follow-up. *J Inher Metab Dis* 40:171–176. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9990-5>
78. AWMF (2021) 174-003 S1-Leitlinie Adrenogenitales Syndrom (AGS) im Kindes- und Jugendalter. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/174-003>. Zugegriffen: 21. Juli 2023
79. van Trotsenburg P, Stoupa A, Léger J et al (2021) Congenital hypothyroidism: a 2020–2021 consensus guidelines update—an ENDO-European Reference Network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 31:387–419. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0333>
80. AWMF (2019) 026-024 S3-Leitlinie Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/026-024>. Zugegriffen: 21. Juli 2023
81. AWMF (2020) 025-016 Sichelzellerkrankheit. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-016m\\_S2k\\_Sichelzellerkrankheit\\_2020-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-016m_S2k_Sichelzellerkrankheit_2020-12.pdf). Zugegriffen: 21. Juli 2023
82. AWMF (2020) 022-030 S1-Leitlinie Spinale Muskelatrophie (SMA), Diagnostik und Therapie. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/022-030>. Zugegriffen: 21. Juli 2023