

# **Abschlussbericht**

**Kinder-Richtlinie:**

**Screening auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen**

Stand: 30. März 2021

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](http://www.g-ba.de)

## Inhaltsverzeichnis

<b>A Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>4</b>
<b>A-1 Rechtsgrundlage .....</b>	<b>4</b>
<b>A-2 Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>4</b>
A-2.1 Medizinischer Hintergrund .....	4
A-2.2 Nutzenbewertung .....	5
A-2.2.1 Gegenstand der Nutzenbewertung .....	5
A-2.2.2 Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts.....	5
A-2.2.3 Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG- Abschlussberichts durch den G-BA .....	7
A-2.3 Machbarkeit und Ausgestaltung eines SCD-Screenings .....	7
A-2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SCD- Screenings .....	10
A-2.4.1 Notwendigkeit für die Aufnahme von SCD als 15. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening .....	11
A-2.5 Wirtschaftlichkeit.....	13
A-2.6 Fazit: Empfehlung für ein SCD-Screening .....	13
<b>A-3 Gesetzliche Stellungnahmeverfahren .....</b>	<b>13</b>
A-3.1 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Absatz 5 SGB V sowie nach § 92 Absatz 7d SGB V .....	13
A-3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 16 Absatz 2 Gendiagnostikgesetz.....	14
<b>A-4 Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>14</b>
<b>A-5 Verfahrensablauf .....</b>	<b>14</b>
<b>A-6 Fazit.....</b>	<b>15</b>
<b>A-7 Beschluss zur Änderung der Kinder-Richtlinie.....</b>	<b>16</b>
<b>A-8 Anhang.....</b>	<b>20</b>
A-8.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	20
A-8.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger .....	20
A-8.1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens „Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen“ .....	21
A-8.1.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	25

A-8.1.4	Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes .....	81
A-8.2	Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen .....	84
A-8.3	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V .....	85
<b>B</b>	<b>Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA .....</b>	<b>86</b>
<b>B-1</b>	<b>Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen.....</b>	<b>86</b>
<b>B-2</b>	<b>Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>86</b>
<b>B-3</b>	<b>Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer .....</b>	<b>86</b>
<b>B-4</b>	<b>Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen .....</b>	<b>87</b>
B-4.1	Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde .....	87
<b>B-5</b>	<b>Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>91</b>
B-5.1	Beschlussentwurf, Tragende Gründe, Auszüge aus der Kinder-RL: Kapitel I. Erweitertes Neugeborenen-Screening sowie Anlage 3 der Kinder-RL: Elterninformation zum erweiterten Neugeborenen-Screening .....	92
B-5.1.1	Beschlussentwurf .....	92
B-5.1.2	Tragende Gründe .....	96
B-5.1.3	Auszüge aus der Kinder-RL: Kapitel I. Erweitertes Neugeborenen-Screening sowie Anlage 3 der Kinder-RL: Elterninformation zum erweiterten Neugeborenen-Screening .....	112
<b>B-6</b>	<b>Schriftliche Stellungnahmen .....</b>	<b>134</b>
B-6.1	Würdigung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen.....	134
<b>B-7</b>	<b>Mündliche Stellungnahmen .....</b>	<b>162</b>
B-7.1	Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten .....	162
B-7.2	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	164
B-7.3	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen .....	176
<b>C</b>	<b>Anlagenverzeichnis .....</b>	<b>190</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AG	Arbeitsgruppe
BAnz	Bundesanzeiger
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LL	Leitlinie
SGB V	Fünftes Buch Sozialgesetzbuch
UA	Unterausschuss
UA MB	Unterausschuss Methodenbewertung
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation), Genf

## **A Tragende Gründe und Beschluss**

### **A-1 Rechtsgrundlage**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 26 Absatz 2 i. V. m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 Fünftes Buch 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 den 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 Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 12. März 2018 auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen.

### **A-2 Eckpunkte der Entscheidung**

Mit dem vorliegenden Beschluss wird das Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) aufgenommen. Hierfür wurde festgestellt, dass die im Folgenden untersuchten Voraussetzungen für die Einführung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen gemäß § 26 Absatz 2 i. V. m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 SGB V vorliegen.

Berücksichtigt wurden die Ergebnisse des Abschlussberichts (S18-01; siehe Anlage 1) 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, einer gesonderten Expertenanhörung (siehe Anlage 2) sowie die Auswertung der Stellungnahmen im Rahmen des gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahrens.

#### **A-2.1 Medizinischer Hintergrund<sup>1</sup>**

Die Sichelzellerkrankheit (SCD) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, der eine genetisch bedingte Hämoglobinanomalie zugrunde liegt (eine sogenannte Hämoglobin-S-Mutation [HbS-Mutation]). Neben der homozygoten Sichelzellerkrankheit (SCD-S/S) gibt es kombinierte heterozygote Formen (compound-heterozygot), die zum klinischen Bild der Sichelzellerkrankheit führen. Häufig liegt eine Kombination mit einer  $\beta$ -Thalassämie (SCD-S/ $\beta$ -Thalassämie) oder einer Mutation für die Hämoglobinvariante HbC (SCD-S/C) vor. Daneben sind weitere, seltene Kombinationen bekannt.

Die Hämoglobinmoleküle in den Erythrozyten sind für den Sauerstofftransport im Blut verantwortlich. Ein Hämoglobinmolekül setzt sich aus 4 Aminosäureketten (Globinen) zusammen. Das Hämoglobin A (HbA), das physiologische Haupthämoglobin gesunder Erwachsener, besteht aus 2  $\alpha$ - und 2  $\beta$ -Globinen. Bei der SCD kommt es aufgrund einer Punktmutation im  $\beta$ -Globin codierenden Gen (sogenannte HbS-Mutation) zum Austausch einer Aminosäure im

---

<sup>1</sup> Auf der Grundlage des IQWiG Abschlussberichts S18-01, Stand: 25.07.2019

$\beta$ - Globin; die Glutaminsäure wird durch Valin ersetzt. Ein solches Sichelzellohämoglobin (HbS) unterscheidet sich in seinen strukturellen Eigenschaften von dem HbA.

Sichelzellohämoglobine verkleben faserartig miteinander, wenn die Hämoglobinmoleküle den Sauerstoff abgegeben haben. Diese HbS-Fasern schädigen die Erythrozyten und verleihen ihnen eine sichelförmige Gestalt. Solche pathologischen Erythrozyten haben im Vergleich zu den gesunden, runden Erythrozyten eine verkürzte Lebensdauer und zerfallen schneller (sogenannte Hämolyse). Dies führt meist zu einer chronischen hämolytischen Anämie. Zudem sind Sichelzellen weniger flexibel, dadurch ist die Blutviskosität erhöht und es kommt zu rezidivierenden und meist schmerzhaften Gefäßverschlüssen (Vasookklusion).

Der Schweregrad und der Zeitpunkt einer Manifestation von Symptomen und Komplikationen bei der SCD variieren. Da im Fötus vorwiegend fetales Hämoglobin F (HbF) gebildet wird, das im Gegensatz zum HbA nicht aus 2  $\alpha$ - und 2  $\beta$ -Globinen, sondern aus 2  $\alpha$ - und 2  $\gamma$ -Globinen besteht, macht sich die durch die Mutation im  $\beta$ -Globin-Gen genetisch angelegte SCD erst nach der Geburt bemerkbar, wenn das pränatal dominierende HbF zunehmend durch HbS ersetzt wird. Erst ungefähr ab dem 3. Lebensmonat liegt HbS in einer solchen Konzentration vor, dass es zu Symptomen kommen kann.

Die hämolytische Anämie, die erhöhte Blutviskosität und die Vasookklusion haben zur Folge, dass die Sauerstoffversorgung der Gewebe reduziert ist. Eine chronische Schädigung fast aller Organe kann die Folge sein.

Zu den akuten Organkomplikationen zählen zerebrale Infarkte, das akute Thoraxsyndrom, Nierenversagen, Milzinfarkte, Milzsequestration, Sepsis und aplastische Anämie. Dehydratation, Hypoxie, Fieber und Infektionen wirken als auslösende Faktoren für die Symptome und Komplikationen.

Frühe Behandlungsansätze zielen zumeist darauf ab, die Symptome und Komplikationen auslösenden Faktoren und vasookklusive Krisen zu vermeiden.

Die deutsche Leitlinie des Konsortiums der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) empfiehlt zur Behandlung von Sichelzellerkranken neben präventiven Verhaltensmaßnahmen, wie die Aufklärung über Anzeichen akuter Komplikationen und die Anleitung zu Verhaltensmaßnahmen, eine Infektionsprophylaxe inklusive Impfungen sowie eine lebenslange strukturierte Langzeitüberwachung und Therapie von Sichelzellerkranken. Diese Präventionsmaßnahmen sind erforderlich, um Komplikationen aufgrund häufig wiederkehrenden Infektionen zu vermeiden. Empfohlen wird die Gabe von Hydroxycarbamid, evtl. präoperative Transfusionen vor größeren Eingriffen, Transfusionen bei oder zur Vermeidung von Komplikationen und als kurativer Ansatz die Stammzelltransplantation (vgl. IQWiG Abschlussbericht S18-01, Stand: 25.07.2019).

## **A-2.2 Nutzenbewertung**

### **A-2.2.1 Gegenstand der Nutzenbewertung**

Die vorliegende Nutzenbewertung hatte zum Ziel, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ein Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen mit keinem Screening zu vergleichen.

### **A-2.2.2 Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts<sup>2</sup>**

Als vergleichende Studie der Screeningkette wurde King 2007 identifiziert. Die Studie beschreibt ein Interventionsprogramm zum Neugeborenen-Screening auf SCD in Jamaika und

---

<sup>2</sup> Auf Grundlage des IQWiG Abschlussberichts S18-01, Stand: 25.07.2019

vergleicht dessen Ergebnisse mit denen einer historischen Kohorte einer Beobachtungsstudie gleicher geografischer Herkunft, der Jamaican Sickle Cell Cohort Study.

Das Screeningprogramm in King 2007 sah vor, dass eine differenzierende Bestätigungsdiagnostik in der 4. bis 6. Lebenswoche erfolgen sollte. Mit der bestätigten Diagnose einer SCD-S/S war das Interventionsziel verknüpft, die diagnostizierten Kinder vor dem 4. Lebensmonat in die weiteren Maßnahmen des Programms einzubinden. Dies bedeutete, dass die Eltern ihre Kinder vor deren 4. Lebensmonat in einer der beteiligten Kliniken zur Erstberatung vorstellen sollten. Bei der Erstberatung wurden die Eltern bezüglich der Sichelzellerkrankung geschult und dazu angeleitet, bei ihrem Kind eine Milzpalpation durchzuführen. Ab dem 4. Lebensmonat sollten die Kinder eine Penizillin-Prophylaxe erhalten und bis zum 5. Lebensjahr alle 3 Monate (nach dem 5. Lebensjahr alle 6 Monate) routinemäßig untersucht werden.

Die vergleichende Studie der Screeningkette (King 2007) wurde mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet, bewertet. Dies lag an der historischen Kontrollgruppe und der fehlenden Confounderkontrolle. Die Daten wurden retrospektiv aus der Praxis erhoben, daher ist von fehlender Verblindung auszugehen. Zudem gab es keine Angaben zu Baselinedaten, da es sich jedoch um Neugeborene aus einer Region handelt, kann von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden (siehe AB 18-01 S. 8).

Die Ergebnisse zur Mortalität aus der vergleichenden Studie der Screeningkette (King 2007) zeigen bei Neugeborenen mit homozygoter Sichelzellerkrankung (SCD-S/S) einen **dramatischen Effekt zugunsten eines Neugeborenen-Screenings auf SCD** in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und mit weiteren Interventionsmaßnahmen (Interventionsgruppe) im Vergleich zu keiner Screeningstrategie beziehungsweise einer Diagnosestellung ohne weitere Maßnahmen (Vergleichsgruppe), vgl. AB 18-01 S. 8 ff.

Im Ergebnis des IQWiG Abschlussberichts S18-01 wird dargestellt, dass ein Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankung, an das sich weitere Interventionen wie eine Angehörigenberatung und infektionsprophylaktische Maßnahmen anschließen, im Vergleich zu keinem Screening einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Vermeidung von Todesfällen unter den betroffenen Kindern zeigt. Dieser Anhaltspunkt für einen Nutzen stützt sich auf eine retrospektive, historisch vergleichende Screeningstudie mit einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse, jedoch dramatisch großem Interventionseffekt. Laufende Studien zur Screeningkette wurden nicht identifiziert. Anhand der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie zur Screeningkette kann keine Aussage darüber getroffen werden, welche diagnostischen Testverfahren geeignet sind, Neugeborene mit SCD im Rahmen des in Deutschland durchgeführten Neugeborenen-Screenings zu identifizieren. Daher wurden zur Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren ergänzend Studien zur diagnostischen Güte betrachtet. Genauere Darstellung vgl. IQWiG-Abschlussbericht S18-01 S. 9 ff.

In zwei Studien wurde zur Auswertung der Filterkartenblutproben die Tandemmassenspektrometrie (TMS) durchgeführt. Falsch-positive Ergebnisse traten nicht auf (PPV 100; 95 %-KI: [78,5 bzw. 64,6; 100]). Bei drei weiteren Studien, bei denen die Auswertung mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC) erfolgte, wurden ebenfalls keine falsch-positiven Ergebnisse berichtet (PPV 100; 95 %-KI: [51,0, 64,6 bzw. 78,5; 100]). Auch das Verfahren der Isoelektrische Fokussierung (IEF) aus der Studie Lin 2004 erzeugte kein falsch-positives Ergebnis (PPV 100; 95 %-KI: [20,7; 100] bei einem positiv getesteten Neugeborenen). Das ELISA-Verfahren (PPV 2,4; 95 %-KI: [0,8; 6,8]) sowie eine PCR-Analyse (PPV 3,2; 95 %-KI: [1,1; 9,0]) wiesen in den zwei eingeschlossenen Studien falsch-positive Neugeborene aus, was vor allem daran liegt, dass diese Testverfahren nicht nur im Falle der Krankheit, sondern auch bei bloßer Trägereigenschaft positive Testergebnisse liefern.

Daten zur Anzahl falsch-negativer Ergebnisse liegen nicht vor.

Die Datenlage aus diesen Studien reichte nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen. Der positive prädiktive Wert einzelner Studien zeigt aber, dass es geeignete Testverfahren gibt, um Neugeborene mit Sichelzellerkrankung zu identifizieren. Von den mittels TMS und HPLC identifizierten Kindern waren alle tatsächlich von einer Sichelzellerkrankung betroffen.



### **A-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, die einen deutlichen Vorteil einer frühen Diagnose verbunden mit weiteren Interventionen wie eine Angehörigenberatung und infektionsprophylaktischen Maßnahmen bei Kindern mit SCD zeigt.

Ebenso wurde dargestellt, dass mehrere diagnostische Testverfahren geeignet sind, Neugeborene mit SCD im Rahmen des in Deutschland durchgeführten Neugeborenen-Screenings zu identifizieren. Der G-BA fokussiert im Weiteren auf drei Testverfahren, die bereits zuverlässig in deutschen Studien zur Diagnostik der SCD angewandt werden.

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung werden als eine Grundlage für die Beratungen zur Ausgestaltung eines SCD-Screenings herangezogen.

### **A-2.3 Machbarkeit und Ausgestaltung eines SCD-Screenings**

Das Screening auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen dient dem Zweck der Identifikation einer rezessiv vererbten Erkrankung, die bei homozygotem als auch compound-heterozygotem Vorliegen der genetischen Eigenschaft zu gesundheitlichen Störungen führt. Aus dem Antrag zur Bewertung geht hervor, dass unter dem Begriff „Sichelzellerkrankung“ alle Phänotypen mit Krankheitswert zusammengefasst werden, bei denen der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin über 50 % liegt. Heterozygote Anlagenträger, deren HbS-Anteil  $\leq 50$  % ausmacht, erkranken nicht an einer SCD.

Das SCD-Screening beruht auf dem qualitativen Nachweis der Abwesenheit von HbA bei gleichzeitiger Anwesenheit von HbS.

Mit den Testverfahren -TMS, HPLC und Kapillarelektrophorese (CE)- werden auch heterozygote Anlagenträger identifiziert. Es kann jedoch zwischen homozygoten, compound-heterozygoten und heterozygoten Befunden unterschieden werden, da der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin sicher bestimmt werden kann. Die Darstellung der Befundung einer Anlagenträgerschaft kann bei den o. g. Tests eingeschränkt werden (siehe Anlage 2 Dokumentation Expertenanhörung). Dies hält der G-BA für geboten, sodass nur die Krankheitsbefunde mitgeteilt werden sollen. Für nicht-einwilligungsfähige Personen gelten § 14 Gendiagnostikgesetz (GenDG) und die Regeln der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zu genetischen Untersuchungen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Absatz 2 Nr. 1c GenDG. In der o. g. Richtlinie Genetische Reihenuntersuchungen wird unter Nummer 5 Buchstabe c) dazu ausgeführt, dass danach unter anderem eine klinisch nicht-relevante heterozygote Anlagenträgerschaft für eine rezessive Erkrankung, die im Rahmen einer zulässigen genetischen Reihenuntersuchung festgestellt und ausschließlich für die Familienplanung der untersuchten Person relevant wird, vor deren Einwilligungsfähigkeit nicht mitgeteilt werden soll.

Als geeignete Testverfahren, um Neugeborene mit SCD zu identifizieren werden im IQWiG-Abschlussbericht die TMS und die HPLC genannt, da diese Testverfahren in den berücksichtigten Studien einen PPV von 100 % aufweisen, d. h. die identifizierten Neugeborenen waren alle tatsächlich von der SCD betroffen (siehe 2.2.2).

In der vom IQWiG herangezogenen Studie Lobitz 2018 wurde neben der TMS die Kapillarelektrophorese (CE) als bereits etabliertes Verfahren zur Diagnose der SCD angewendet. Auch für die CE ergibt sich aus dieser Studie, die im deutschen Versorgungskontext mit 29079 Neugeborenen durchgeführt wurde, ein PPV von 100 %. Die CE wurde zudem in einer Expertenanhörung neben der TMS und der HPLC als für das SCD-Screening in Deutschland geeignet eingeschätzt (siehe Anlage 2 Dokumentation Expertenanhörung S.7-9).

Alle drei Testverfahren sind etablierte Laborverfahren, die aufgrund der breiten Anwendung vom Laborpersonal beherrscht werden. Einzig die TMS wird zudem im Rahmen des ENS bereits eingesetzt.

In der Zusammenschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die TMS, die HPLC und die CE geeignete Testverfahren sind, um Erkrankte und Träger einer SCD im Rahmen des ENS diagnostisch zu erfassen.

Mit den Testverfahren kann bereits anhand der ersten Trockenblutkarte (TBK) und einer entsprechenden internen Validierung aus derselben TBK zuverlässig zwischen auffälligem und unauffälligem (negativen) Screeningbefund unterschieden werden. Eine zweite Laboruntersuchung im Rahmen des Screenings anhand einer zweiten Blutprobe – wie sie i.d.R. für alle weiteren Zielerkrankungen bei auffälligem ersten Screening im ENS gemäß § 18 Absatz 2 der Kinder-RL durchgeführt werden muss - ist daher nicht erforderlich (siehe Anlage 2 Dokumentation Expertenanhörung).

Dementsprechend kann auf eine zweite Blutabnahme beim Kind verzichtet und die Eltern können bei einem auffälligen Screeningbefund ihres Kindes direkt zur Abklärungsdiagnostik überwiesen werden. Dieses Vorgehen führt zu einer Zeitersparnis und somit auch zur Verkürzung der Verunsicherung der Eltern vom Zeitpunkt des Screeningbefunds bis zum Ergebnis der Abklärungsdiagnostik (vgl. Abbildung 1).

Die Regelungen in § 20 der Kinder-RL zum Zeitpunkt der Probenentnahmen gelten uneingeschränkt für das Screening auf SCD. Transfusionen oder eine zu frühe Abnahme der Blutprobe bei Frühgeburtlichkeit können das Screeningergebnis verfälschen (siehe Anlage 2 Dokumentation Expertenanhörung).

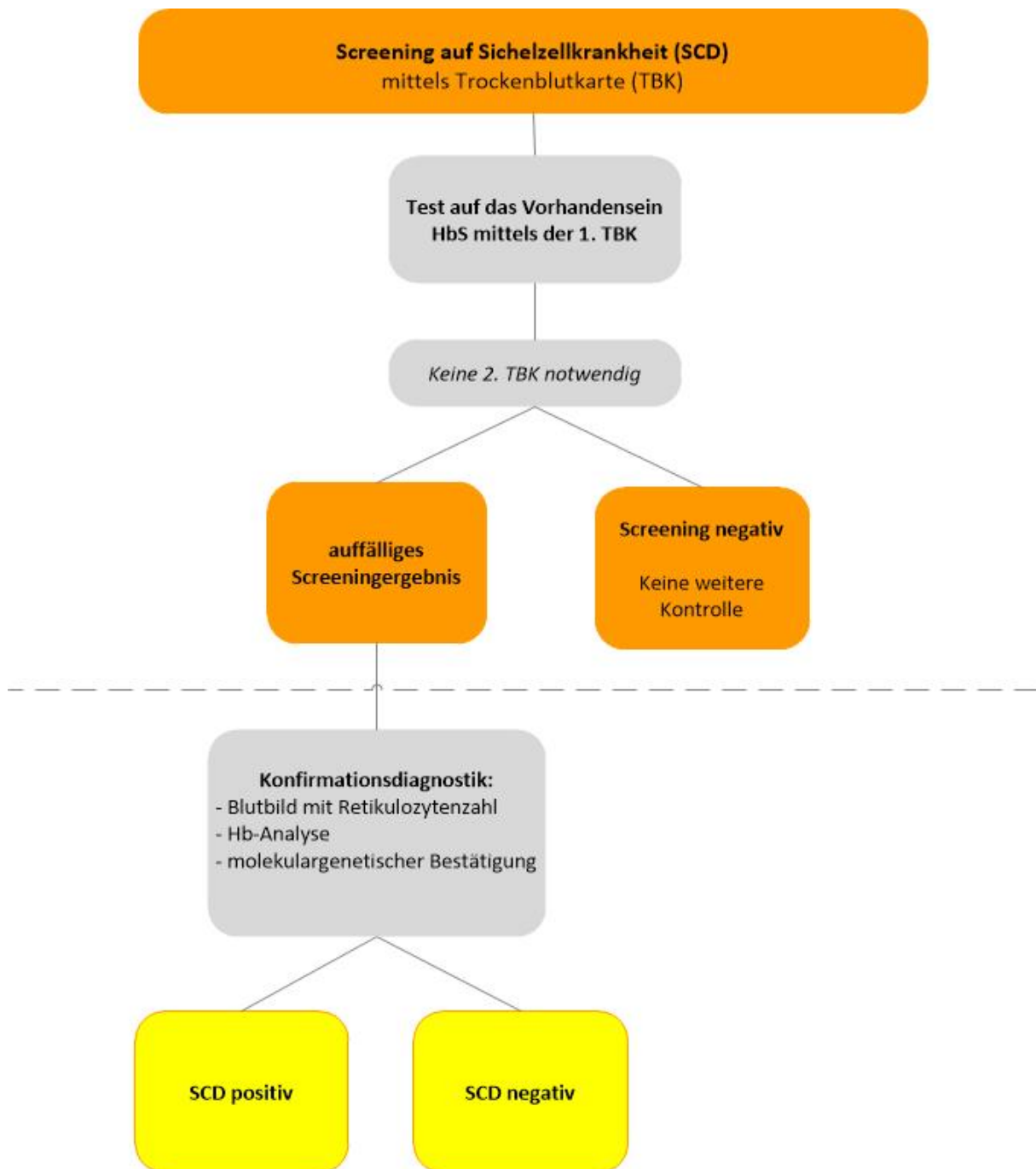


Abbildung 1. Darstellung des Screeningablaufs für die Zielerkrankung Sichelzellerkrankheit im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings.

In Studien<sup>3</sup> konnte gezeigt werden, dass im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings eine sichere Diagnose der SCD durchführbar ist. Die SCD-Diagnostik kann mit Trockenblutkarten durchgeführt werden. Für das ENS gemäß Kinder-RL wird in der 36. bis 72. Lebensstunde Venen- oder Fersenblut gewonnen, auf Filterpapierkarten getropft und hinsichtlich anderer Zielerkrankungen untersucht. Bisher fand laut einer Erhebung anhand von Routedaten von AOK-versicherten Kindern der Geburtsjahrgänge 2009 und 2010 eine frühe Diagnosestellung,

<sup>3</sup> Lobitz *et al.* Annals of Hematology (2019) 98:47–53 sowie im IQWiG AB 18-01

d. h. im 1. oder 2. Lebensquartal, nur in 15,4 % der Fälle statt. Der Median der Diagnosestellung liegt aktuell bei Quartal 7.<sup>4</sup> Die SCD soll daher für die sichere Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes als weitere Zielerkrankung im Rahmen des ENS diagnostiziert werden.

#### **A-2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SCD-Screenings**

Verlässliche Angaben zur Prävalenz und zur Anzahl der mit einer SCD geborenen Kinder in Deutschland gibt es lt. IQWiG Abschlussbericht nicht, jedoch wird geschätzt, dass etwa 3000 Menschen derzeit in Deutschland mit dieser Krankheit leben. Laut einer Erhebung anhand von AOK-Daten der Geburtsjahrgänge 2009 und 2010 liegt die Prävalenz unter AOK-Versicherten bei 0,196 je 1000 Neugeborenen. Für Deutschland ergibt sich daraus eine Prävalenz von ca. 150 betroffenen Neugeborenen pro Jahr. Die globale Prävalenz der SCD wird auf 2,28 je 1000 geschätzt.

Laut der deutschen Leitlinie des Konsortiums der GPOH werden Patienten im späten Säuglings- und Kleinkindalter mit einer SCD typischerweise mit einem Hand-Fuß-Syndrom, d. h. durch eine wegen einer Gefäßverschlusskrise verursachte schmerzhafte Schwellung der Finger- und Zehenknochen, durch eine Milzsequestrationskrise, d. h. durch eine plötzlich auftretende Anämie mit rascher Vergrößerung der Milz mit starker Retikulozytose oder durch eine schwere Infektion aufgrund bekapselter Erreger wie Pneumokokken auffällig. Die akute Milzsequestration ist eine lebensbedrohliche Komplikation der SCD. Sie gilt als zweithäufigste Todesursache von Patienten mit SCD in der ersten Lebensdekade. In der Regel sind Kinder im Alter von 3 Monaten bis 5 Jahren betroffen. Eine akute Milzsequestration wurde aber auch bei jüngeren Kindern (im Alter von 5 Wochen) beobachtet.<sup>5</sup>

Sofern die SCD-Diagnostik nicht bereits aufgrund einer positiven Familienanamnese erfolgt, wird die Diagnose SCD im Säuglings- und Kleinkindalter häufig erst nach dem Auftreten der ebengenannten lebensbedrohlichen Komplikationen gestellt.

Um lebensbedrohliche Milzsequestrationskrisen sowie schwere Infektionen zu vermeiden bzw. vorzubeugen, bedarf es einer frühen Diagnostik mit einhergehender Infektionsprophylaxe sowie Aufklärung, Beratung und Anleitung der Eltern in dieser sensiblen Lebensphase kurz nach der Geburt eines Kindes.

In einer Stellungnahme des GPOH Konsortiums Sichelzellkrankheit wird dazu ausgeführt:

„Die Eltern bzw. Sorgeberechtigten müssen außerdem in wiederholten Gesprächen über die Bedeutung von Fieber bei Kindern mit Sichelzellkrankheit und über die Symptome der Anämie und der akuten Hämolyse informiert werden. Dies schließt auch die Anleitung zur Milzpalpation zur Früherkennung einer akuten Milzsequestration ein. Die Milzpalpation erfordert Übung, die nur durch wiederholte Durchführung unter Aufsicht erworben werden kann. Darüber hinaus sollten betroffene Kinder einen Notfallausweis erhalten und die Eltern/Sorgeberechtigten mit Informationsmaterial ausgestattet werden. All diese Maßnahmen könnten nicht mehr sicher vor der Manifestation einer Sichelzellkrankheit abgeschlossen werden, falls das Screening zu einem späteren Zeitpunkt, z. B. im Rahmen der U3, erfolgen sollte.“<sup>6</sup>

Ziel eines Neugeborenen-Screenings auf SCD ist die frühere Identifikation und Behandlung von Kindern, um die frühe Morbidität und Mortalität (vgl. Tabelle 15 im Abschlussbericht S18-01 S. 41) von Säuglingen und Kleinkindern mit unerkannter SCD zu reduzieren.

Das IQWiG stellte fest, dass ein Neugeborenen-Screening auf Sichelzellkrankheit, an das sich unmittelbar nach der Diagnose weitere Interventionen wie eine Angehörigenberatung und infektiionsprophylaktische Maßnahmen anschließen, im Vergleich zu keinem Screening einen

---

<sup>4</sup> IQWiG AB 18-01 Stand: 25.07.2019

<sup>5</sup> AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellkrankheit

<sup>6</sup> GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit Stellungnahme

Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Vermeidung von Todesfällen unter den betroffenen Kindern zeigt.

#### **A-2.4.1 Notwendigkeit für die Aufnahme von SCD als 15. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening**

Aufgrund der Gefahr einer akuten Milzsequestration, die bereits auch bei Kindern im Alter von 5 Wochen als lebensbedrohliche Komplikation der SCD diagnostiziert wird, ist die Notwendigkeit für die Aufnahme als 15. Zielerkrankung in das ENS gegeben.

Aus der Diagnose „Sichelzellerkrankung“ ergeben sich unmittelbare Konsequenzen. Als rechtfertigend für eine Screeninguntersuchung aller Neugeborenen wird die Notwendigkeit der sofortigen Initiierung der Aufklärung, Beratung zur Infektionsprophylaxe und der Anleitung der Eltern zur Früherkennung von schweren Infektionen und akuten Anämie-Episoden gesehen.<sup>6</sup>

Die Ausgestaltung des Screenings soll auf dem bestehenden ENS basieren. Somit kann eine systematische Kontaktaufnahme zur gesamten Zielpopulation, die Aufklärung und Einwilligung zum Screening, die Bereitstellung von Informationsmaterial über die Zielerkrankung sowie die Übermittlung der Ergebnisse als auch die Weiterleitung in die Abklärungsdiagnostik sichergestellt werden.

Die Regelungen zum ENS wurden durch den Beschluss des G-BA vom 16. Dezember 2010 an das GenDG angepasst.

Bei den bisherigen Zielerkrankungen des ENS handelt es sich um Stoffwechseldefekte, endokrine und immunologische Störungen, die bei frühzeitiger Diagnose gut behandelt werden können. Zur Sicherstellung der Qualität des Screenings ist der optimale Zeitkorridor von 48 bis maximal 72 Stunden zwischen Geburt und Durchführung des Screenings einzuhalten.

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 SCD handelt es sich um eine genetische Reihenuntersuchung, die den Regelungen des GenDG unterfällt (vgl. § 3 Nr. 1a i. V. m. § 9 GenDG). Die Regelungen zum ENS (§§ 13 ff. Kinder-RL) weichen – aufgrund einer äußerst zeitkritischen Behandlungsnotwendigkeit – teilweise von den Anforderungen des GenDG ab. Unbeschadet und in Kenntnis dessen ist es dennoch vorliegend geboten, das Screening auf SCD im Rahmen des ENS vorzunehmen.

Das Ergebnis der Konfirmationsdiagnostik (vgl. Abbildung 1) nach auffälligem Screeningbefund soll bis spätestens zum 28. Lebenstag vorliegen, um die entsprechenden präventiven Maßnahmen einleiten zu können. Hierzu werden die bewährten Benachrichtigungsstrukturen des ENS verwendet. Dadurch soll die Durchführung der Konfirmationsdiagnostik innerhalb von 5 Werktagen sichergestellt werden, um die sich daran anschließenden Maßnahmen – insbesondere Aufklärung und Anleitung der Eltern sowie Infektionsprophylaxe – schnellstmöglich einleiten zu können.

Dies bedeutet auch, dass Eltern u. a. die Milzpalpation erlernen und sicher in der täglichen Anwendung beherrschen sollen. Aus der Literatur ist bekannt, dass diese Maßnahme zu einer deutlichen Verringerung der Letalität aufgrund einer Milzsequestration führt.<sup>7</sup>

Eltern betroffener Kinder sollen Komplikationen sicher erkennen und adäquat auf diese reagieren können. Laut GPOH-Leitlinie sollten die Eltern über die Krankheit und die möglichen Komplikationen informiert werden. Hierbei soll konkret folgender Inhalt vermittelt werden:

- Bedeutung der Durchführung einer regelmäßigen Infektionsprophylaxe (z. B. Penizillin)

---

<sup>7</sup> Emond, et al. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. J Pediatr 1985; 107:201-206.

- Bedeutung der Einhaltung von Impfterminen
- Verhalten bei Fieber
- Erkennen von klinischen Zeichen der Anämie
- Erkennen von klinischen Zeichen der Hämolyse
- Heimische Milzpalpation durch die Eltern bei jedem Wickeln und
- Erkennen einer Milzsequestration (inkl. praktischer Übung)
- Das Mitführen eines Notfallausweises wird geraten.

All diese Maßnahmen könnten nicht mehr sicher vor der Manifestation einer Sichelzellerkrankung abgeschlossen werden, falls das Screening zu einem späteren Zeitpunkt, z. B. im Rahmen der U3, erfolgen sollte.<sup>8</sup> Zumal ein Screening auf Krankheiten immer mit Verunsicherung verbunden ist und zu Ängsten vor dem Ergebnis führt. Durch ein weiteres Screening aller Kinder zu einem späteren Zeitpunkt würden alle Familien zusätzlich zum Neugeborenen-Screening ein zweites Mal belastet.

Insbesondere die akut bedrohlichen Komplikationen (u. a. Sepsis, Milzsequestration, aplastische Krise) und ihre Warnzeichen (u. a. Fieber, Milzvergrößerung, Anämie) müssen den Eltern gegenwärtig sein und unmittelbar zur Arztvorstellung führen.

Eine Infektionsprophylaxe mit Penizillin wird bereits ab dem 3. Lebensmonat empfohlen (GPOH, Stellungnahme Dr. Lobitz), um das erhöhte Risiko einer Infektion mit bekapselten Erregern aufgrund der funktionellen Asplenie zu verringern. Eine SCD kann eine funktionelle Asplenie hervorrufen. In einem solchen Fall ist die Milz zwar vorhanden, aber nicht funktionsfähig. Neben der regelmäßigen Einnahme einer oralen Penizillinprophylaxe gilt für alle Patienten mit SCD die Standardimpfungen nach den Empfehlungen der STIKO konsequent ab dem zweiten Lebensmonat umzusetzen, dies gilt insbesondere für die Impfungen gegen *Haemophilus influenzae* Typ b und Pneumokokken. Aufgrund der funktionellen Asplenie bei Patienten mit SCD enthalten die STIKO-Impfempfehlungen im Vergleich zu den Standardempfehlungen für alle Kinder ein erweitertes Impfschema. Danach sollen asplenische Kinder bereits ab dem Alter von 2 Monaten mit einem 4-valenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff (Meningokokken der Serogruppen ACWY) geimpft werden (vgl. [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr\\_Grunderkrankungen/FAQ01.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr_Grunderkrankungen/FAQ01.html)). Als Meningokokken-Standardimpfung aller Kinder empfiehlt die STIKO ab einem Alter von 12 Monaten die einmalige Injektion eines Impfstoffs gegen Meningokokken der Serogruppe C.

Der frühestmöglichen Diagnose und den beschriebenen präventiven Maßnahmen im Neugeborenenalter wird eine hohe Relevanz zugeschrieben, da genau dadurch die Mortalität der SCD im Vergleich zu einer späteren Diagnosestellung ab dem 3. Lebensmonat entscheidend reduziert wird.<sup>9</sup>

Daher wird vorliegend das Screening auf SCD 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 Kinder-RL in den §§ 13-28 durchgeführt werden kann.

Mit Integration in das bestehende ENS als 15. Zielerkrankung wird auf bereits in der Versorgung existierende Strukturen, wie akkreditierte Labore für die Screeningdiagnostik sowie flächendeckend wohnortnahe Kliniken als auch spezialisierte hämatonkologische Einrichtungen für die Abklärungsdiagnostik und Weiterbetreuung der Kinder und Eltern zurückgegriffen, wie in der Expertenanhörung von der GPOH überzeugend dargelegt wurde (siehe Anlage 2 Dokumentation Expertenanhörung). Da die Sichelzellerkrankung aufgrund einer Veränderung der

---

<sup>8</sup> GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankung Stellungnahme

<sup>9</sup> Vichinsky et al, Newborn Screening for Sickle Cell Disease: Effect on Mortality Pediatrics, 1988, 81 (6) 749-755

Erythrozyten, die Bestandteil des Blutes sind, hervorgerufen wird, ist spezielles hämatologisches Fachwissen erforderlich. Über 60 bundesweit verteilte Kliniken bieten eine kinderhämatologische Betreuung an. 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 SCD im Rahmen des ENS erfolgen kann. Ein 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 sieht der Beschluss vor, das Screening auf SCD als 15. Zielerkrankung in das ENS im § 17 Absatz 1 Kinder-RL aufzunehmen.

### **A-2.5 Wirtschaftlichkeit**

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung einer Früherkennung auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen ist es prinzipiell notwendig, in einem erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diese Methode sowie andererseits die Auswirkungen ihres Einsatzes zu quantifizieren, um schließlich die beiden Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit nicht zur Verfügung stehen, konnte keine dieser Methode entsprechende Bewertung der Wirtschaftlichkeit vorgenommen werden.

In der Expertenanhörung wurde Schätzungen aus Pilotprojekten zu Folge Routinekosten von 2,50 bis 3 Euro pro Probe angegeben. Diese bezogen sich auf ein bereits im ENS etabliertes Verfahren, die Tandemmassenspektrometrie. Für weitere Laborverfahren wird eine Vergleichbarkeit der Kosten angenommen. Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die gegen die Wirtschaftlichkeit eines Screenings auf SCD im Rahmen des ENS sprechen.

### **A-2.6 Fazit: Empfehlung für ein SCD-Screening**

Aufgrund der ersten Einschätzungen, der Erkenntnisse der Nutzenbewertung des IQWiG sowie unter Einbindung von Experten, werden die Voraussetzungen nach § 26 Absatz 2 i.V.m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 SGB V für ein Screening auf SCD bei Neugeborenen als erfüllt angesehen. Der G-BA kommt zu dem Ergebnis, das Screening auf SCD bei Neugeborenen als 15. Zielerkrankung für das ENS einzuführen.

## **A-3 Gesetzliche Stellungsverfahren**

### **A-3.1 Stellungsverfahren nach § 91 Absatz 5 SGB V sowie nach § 92 Absatz 7d SGB V**

Der G-BA hat die schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ausgewertet. Das Stellungsverfahren ist im Abschlussbericht unter Abschnitt B dokumentiert.

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat am 25. Juni 2020 die Einleitung des Stellungsverfahrens gemäß § 91 Absatz 5, 5a und § 92 Absatz 7d SGB V beschlossen. Am 25. Juni 2020 wurde das Stellungsverfahren mit einer Frist bis zum 6. August 2020 eingeleitet. Darüber hinaus wurde am 11. August 2020 vom UA MB eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich Änderungen am Beschlussentwurf ergeben, die in den nachfolgenden Beratungen des G-BA auch zur Auflösung dissenter Positionen geführt haben. Zur Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen wird auf die Kapitel B-6 und B-7 im Abschlussbericht verwiesen.

### A-3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 16 Absatz 2 Gendiagnostikgesetz

Gemäß § 16 Absatz 2 GenDG darf mit einer Reihenuntersuchung nur begonnen werden, wenn die GEKO die Untersuchung in einer schriftlichen Stellungnahme bewertet hat.

Die GEKO hat mit Schreiben vom 6. August 2020 Hinweise zum Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen übersandt und darauf aufmerksam gemacht, dass diese noch nicht die Stellungnahme der GEKO nach § 16 Absatz 2 GenDG darstellt.

Der G-BA hat nach der Beschlussfassung vom 20. November 2020 die entsprechenden Beschlussunterlagen der GEKO zur Einholung der Stellungnahme nach § 16 Absatz 2 GenDG übersandt.

Die GEKO hat mit Schreiben vom 29. Januar 2021 die Stellungnahme nach § 16 Absatz 2 GenDG übermittelt.

Eine genetische Reihenuntersuchung auf Sichelzellkrankheit nach dem der GEKO vorliegenden Beschluss vom 20. November 2020 wird von der GEKO befürwortet.

### A-4 Bürokratiekostenermittlung

Mit der Ergänzung des ENS um ein Screening zur Früherkennung von Sichelzellkrankheit ergeben sich keine neuen Informationspflichten für Leistungserbringer. § 22 Absatz 2 bzw. Absatz 5 Kinder-RL sieht vor, dass bei Verdacht auf das Vorliegen einer Zielkrankheit Datum und Uhrzeit der Befundübermittlung, der Informationsempfänger und das vereinbarte Vorgehen zu dokumentieren sind. Da diese Dokumentation nur bei positiven Befunden zu erfolgen hat und aufgrund der Seltenheit des Vorliegens einer Sichelzellkrankheit (Prävalenz ca. 1/3.950 Neugeborene) nur wenige positive Befunde im Jahr zu erwarten sind, sind die zusätzlichen Bürokratiekosten gering und werden daher nicht quantifiziert.

### A-5 Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
12.03.2018		Antrag der KBV auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen
17.05.2018	Plenum	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen
28.06.2018	UA MB	Beschluss zur Veröffentlichung des Beratungsthemas ‚Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen‘ im Bundesanzeiger
28.06.2018	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit der Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen



25.07.2019		Vorlage des IQWiG-Abschlussberichtes S18-01 ‚Screening auf Sichelzellkrankheit (SCD) bei Neugeborenen‘
25.06.2020	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Absatz 5, 5a sowie 92 Absatz 7d SGB V
27.08.2020	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
12.11.2020	UA MB	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen, Abschluss der vorbereitenden Beratungen, Beschlussempfehlung
20.11.2020	Plenum	Beschlussfassung
29.01.2021		Eingang Stellungnahme GEKO nach § 16 Absatz 2 GenDG
24.02.2021		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Absatz 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit
29.03.2021		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
30.03.2021		Inkrafttreten des Beschlusses

### A-6 Fazit

Aufgrund der ersten Einschätzungen, der Erkenntnisse der Nutzenbewertung des IQWiG sowie unter zusätzlicher Einbindung von Experten erfolgte eine ausführliche Nutzen-Schadensabwägung und Prüfung, ob und wie das Screening von Neugeborenen zur Früherkennung einer Sichelzellkrankheit in das bestehende ENS als eine 15. Zielerkrankung integriert werden kann.

Im Ergebnis soll das Screening von Neugeborenen zur Früherkennung einer Sichelzellkrankheit in das bestehende ENS als 15. Zielerkrankung integriert werden. Die Abklärungsdiagnostik sowie die weitere engmaschige Betreuung können von spezialisierten hämatookologischen Einrichtungen übernommen werden.

## **A-7 Beschluss zur Änderung der Kinder-Richtlinie**

Veröffentlicht im Bundesanzeiger Allgemeiner Teil am 29. März 2021.

# **Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen**

Vom 20. November 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. November 2020 beschlossen, die Kinder-Richtlinie in der Fassung vom 18. Juni 2015 (BAnz AT 18.08.2016 B1), die durch die Bekanntmachung vom 14. Mai 2020 (BAnz AT 29.05.2020 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. § 13 wird wie folgt geändert:

a) In Absatz 1 Satz 1 wird das Wort „Immundefekten“ ersetzt durch die Wörter „Defekten des Blut- und Immunsystems“.

b) In Absatz 2 wird das Wort „Immundefekte“ ersetzt durch die Wörter „Defekte des Blut- und Immunsystems“.

2. § 17 wird wie folgt geändert:

a) Dem Absatz 1 wird folgende Nummer 15 angefügt:

„15. Sichelzellkrankheit“

b) Nach Absatz 2 Satz 2 wird folgender Satz eingefügt:

„Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 15 wird mit den Messmethoden Tandem-massenspektrometrie, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie oder Kapillarelektrophorese durchgeführt.“

3. § 18 wird wie folgt geändert:

a) Nach Absatz 2 wird folgender Absatz 3 eingefügt:

„(3) Abweichend von Absatz 2 ist keine zweite Laboruntersuchung für die Zielerkrankung Sichelzellkrankheit gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 durchzuführen. Ergibt dieses Screening einen positiven Befund, ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärungsdiagnostik und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen. Nach Vorliegen eines positiven Screeningergebnisses soll eine genetische Beratung durch eine dafür qualifizierte Ärztin/einen dafür qualifizierten Arzt angeboten werden.“

b) Der bisherige Absatz 3 wird Absatz 4.

4. § 22 wird wie folgt geändert:

a) In Absatz 1 Satz 1 werden die Wörter „und zur“ durch die Wörter „und – mit Ausnahme im Fall des Screenings auf Sichelzellkrankheit nach § 17 Absatz 1 Nummer 15 – zur“ ersetzt.

b) In Absatz 1 Satz 4 und Absatz 5 Satz 4 wird jeweils das Wort „Stoffwechselspezialisten“ durch die Wörter „pädiatrischen Stoffwechselspezialisten“ ersetzt und werden jeweils nach dem Wort „Endokrinologen“ die Wörter „oder Hämatologen“ eingefügt.

5. § 24 wird wie folgt geändert:

a) In Absatz 1 werden nach der Angabe „PCR“ die Wörter „sowie zusätzlich der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie oder der Kapillarelektrophorese, sofern das jeweilige Verfahren für das Screening auf die Zielerkrankung Sichelzellerkrankung gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 eingesetzt wird,“ eingefügt.

b) Absatz 2 Buchstabe b wird wie folgt geändert:

aa) Im Satzteil vor dem ersten Spiegelstrich werden nach den Wörtern „in der Erbringung“ die Wörter „von Tandemmassenspektrometrien und quantitativen oder semi-quantitativen PCR“ durch die Wörter „der in Absatz 1 genannten Verfahren“ ersetzt.

bb) Im ersten Spiegelstrich wird nach den Wörtern „die Erbringung von“ das Wort „jeweils“ und werden nach der Angabe „PCR“ die Wörter „sowie zusätzlich von jeweils 20 000 Hochleistungsflüssigkeitschromatographien oder Kapillarelektrophoresen, sofern das jeweilige Verfahren für das Screening auf die Zielerkrankung Sichelzellerkrankung gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 eingesetzt wird,“ eingefügt.

cc) Im zweiten Spiegelstrich werden nach den Wörtern „die regelmäßige Erbringung“ die Wörter „von Tandemmassenspektrometrien und quantitativen oder semi-quantitativen PCR“ durch die Wörter „der im ersten Spiegelstrich genannten Verfahren“ ersetzt und nach den Wörtern „in der Erbringung von Tandemmassenspektrometrien“ ein Komma und die Wörter „Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, Kapillarelektrophoresen“ eingefügt.

6. In § 25 Absatz 3 Spiegelstrich 2 werden nach dem Wort „Endokrinologen“ die Wörter „oder Hämatologen“ eingefügt.

7. § 28 wird wie folgt geändert:

a) Die Absatzbezeichnung „(1)“ wird gestrichen.

b) Absatz 2 wird aufgehoben.

8. Anlage 3 wird wie folgt geändert:

a) Die Überschrift „Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon- und des Immunsystems bei Neugeborenen“ wird wie folgt gefasst:

„Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon-, des Blut- und des Immunsystems bei Neugeborenen“.

b) Der Abschnitt nach der Überschrift „Auf welche Krankheiten wird untersucht?“ wird wie folgt geändert:

aa) In Satz 1 werden nach den Wörtern „(Severe combined Immunodeficiency, SCID)“ ein Komma und das Wort „Sichelzellerkrankung“ eingefügt.

bb) In Satz 2 werden die Wörter „angeborene Erkrankung“ durch die Wörter „dieser angeborenen Erkrankungen“ ersetzt.

cc) Nach Satz 4 wird folgender Satz eingefügt:

„Die meisten der untersuchten Erkrankungen sind erblich (genetisch) bedingt.“

- dd) In dem neuen Satz 6 werden nach den Wörtern „lassen sich“ die Wörter „jedoch in der Regel“ eingefügt und das Wort „Risiken“ durch das Wort „Veranlagungen“ ersetzt.
- c) Der Abschnitt nach der Überschrift „Können diese Krankheiten geheilt werden?“ wird wie folgt geändert:
- aa) In Satz 1 werden die Wörter „und Immundefekte“ durch die Wörter „sowie Blut- und Immundefekte“ ersetzt.
- bb) Satz 3 wird wie folgt gefasst:
- „Die Behandlung besteht in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankung z. B. in einer Spezialdiät, der Einnahme von bestimmten Medikamenten oder in der Beratung und Anleitung der Eltern zur Durchführung präventiver Maßnahmen.“
- d) In dem Abschnitt „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) hat die GEKO die Einführung der Screenings befürwortet.“ werden nach den Wörtern „Immundefekte (SCID)“ die Wörter „und Sichelzellerkrankung“ eingefügt.
- e) In der Überschrift „Schwere kombinierte Immundefekte (SCID):“ wird der Doppelpunkt gestrichen.
- f) Nach dem Abschnitt „Völliges Fehlen einer Immunabwehr: bereits im Säuglingsalter hohe Infektanfälligkeit gepaart mit Infektionskomplikationen. Strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen. Therapie mit Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, Enzymersatztherapie. 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).“ wird folgender Abschnitt eingefügt:
- „Sichelzellerkrankung
- 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).“
- II. 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 Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. November 2020


Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## A-8 Anhang

### A-8.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

#### A-8.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

 <b>Bundesanzeiger</b> Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz www.bundesanzeiger.de	<b>Bekanntmachung</b> Veröffentlicht am Montag, 2. Juli 2018 BANZ AT 02.07.2018 B1 Seite 1 von 1
<b>Bundesministerium für Gesundheit</b>	
<b>Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit § 26 SGB V: Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen</b>	
<b>Vom 28. Juni 2018</b>	
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 SGB V neue ärztliche Untersuchungs- und 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.</p>	
<p>Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 17. Mai 2018 wird das folgende Thema beraten:</p>	
<p>„Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen“</p>	
<p>Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.</p>	
<p>Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von <b>einem Monat</b> nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:</p>	
<p>scd@g-ba.de</p>	
<p>Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter: <a href="https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3311/">https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3311/</a></p>	
<p>Berlin, den 28. Juni 2018</p>	
<p>Gemeinsamer Bundesausschuss Unterausschuss Methodenbewertung Der Vorsitzende Deisler</p>	
<p>Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infolseite.</p>	

**A-8.1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens „Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen“**

# Fragebogen



## Gemeinsamer Bundesausschuss

### Unterausschuss Methodenbewertung

#### Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragebogens zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen

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 Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen.

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 elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [scd@g-ba.de](mailto:scd@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe einer Einschätzung erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses 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



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen

Krankheit	
1. Sollte ein Screening auf Sichelzellerkrankung eingeführt werden? (Begründung: z. B. Prävalenz und Inzidenz in Deutschland; Krankheitsverlauf)	
Population	
2. In welchem Alter und mit welchem Erfassungsgrad wird derzeit die Sichelzellerkrankung diagnostiziert und therapiert?	
3. Gibt es Besonderheiten bei Frühgeborenen?	
Intervention <sup>1</sup>	
4. Welches Ziel soll mit einem Screening auf Sichelzellerkrankung erreicht werden?	
5. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening auf Sichelzellerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / Prognose?	
6. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zu geräte-technischen Voraussetzungen) 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.	
7. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening auf Sichelzellerkrankung zu erwarten und welche	

<sup>1</sup> Bezieht sich auf die zu bewertende Screeningmaßnahme



# Fragebogen



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

<p>Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch positive/negative Befunde, nicht-intendierte Befunde [z.B. Trägerstatus und andere Hämoglobinopathien], Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder andere diagnostizierte Erkrankungen, Abklärungsdiagnostik, Recht auf Nichtwissen)?</p>	
<p><b>Bisheriger Standard/ alternative Interventionen<sup>2</sup></b></p>	
<p>8. Welche Therapien sind bei der Sichelzellerkrankheit in ihrer therapeutischen Wirksamkeit belegt und zu welchem Alter des Kindes sollten sie spätestens eingeleitet werden? Welche Faktoren beeinflussen ggf. eine wirksame Therapie? Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?</p> <p>9. Vorgehen bei auffälligem Screening-Ergebnis: Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination zum eindeutigen Nachweis (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.</p> <p>10. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?</p> <p>11. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien zum Screening auf Sichelzellerkrankheit?</p>	
<p><b>Outcomes</b></p>	
<p>12. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und</p>	

<sup>2</sup> Bezieht sich auf die zu bewertende Screeningmaßnahme

# Fragebogen




**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

<p>wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (z. B. auch Angaben zur Lebensqualität)?</p> <p>13. Wie beurteilen Sie deren Wirksamkeit im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (z.B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?</p>	
<b>Wirtschaftlichkeit</b>	
<p>14. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?</p> <p>15. Liegen Ihnen Kosten-Nutzen-Analysen vor?</p>	
<b>QS-Maßnahmen</b>	
<p>16. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?</p> <p>17. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening auf Sichelzellerkrankheit für erforderlich?</p> <p>18. Wie sollte ein Screening organisiert sein (z.B. optimaler Testzeitpunkt, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?</p>	
<b>Sonstige Aspekte</b>	
<p>19. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?</p>	

### A-8.1.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens

Aufgrund der Veröffentlichung im BAnz (AT 02.07.2018 B1) vom 2. Juli 2018 sind acht Einschätzungen eingegangen:



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Übersicht eingegangener erster Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen

Stand: 30. August 2018

**Inhalt**

<b>I</b>	<b>Eingegangene Einschätzungen.....</b>	<b>3</b>
<b>II</b>	<b>Antworten zum Fragebogen .....</b>	<b>4</b>
<b>A</b>	<b>Krankheit.....</b>	<b>4</b>
1.	Sollte ein Screening auf Sichelzellerkrankung eingeführt werden? (Begründung: z. B. Prävalenz und Inzidenz in Deutschland; Krankheitsverlauf).....	4
<b>B</b>	<b>Population.....</b>	<b>6</b>
2.	In welchem Alter und mit welchem Erfassungsgrad wird derzeit die Sichelzellerkrankung diagnostiziert und therapiert? .....	6
3.	Gibt es Besonderheiten bei Frühgeborenen? .....	7
<b>C</b>	<b>Intervention.....</b>	<b>9</b>
4.	Welches Ziel soll mit einem Screening auf Sichelzellerkrankung erreicht werden? .....	9
5.	Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening auf Sichelzellerkrankung bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / Prognose? .....	9
6.	Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zu gerätetechnischen Voraussetzungen) 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. ....	12
7.	Welche negativen Folgen sind bei einem Screening auf Sichelzellerkrankung zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch positive/negative Befunde, nicht-intendierte Befunde [z.B. Trägerstatus und andere Hämoglobinopathien], Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder andere diagnostizierte Erkrankungen, Abklärungsdiagnostik, Recht auf Nichtwissen)?.....	16
<b>D</b>	<b>Bisheriger Standard/ alternative Interventionen.....</b>	<b>20</b>
8.	Welche Therapien sind bei der Sichelzellerkrankung in ihrer therapeutischen Wirksamkeit belegt und zu welchem Alter des Kindes sollten sie spätestens eingeleitet werden? Welche Faktoren beeinflussen ggf. eine wirksame Therapie? Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?.....	20

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen	
9. Vorgehen bei auffälligem Screening-Ergebnis: Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination zum eindeutigen Nachweis (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.....	22
10. Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?.....	26
11. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien zum Screening auf Sichelzellerkrankheit?.....	26
<b>E Outcomes.....</b>	<b>27</b>
12. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (z. B. auch Angaben zur Lebensqualität)?.....	27
13. Wie beurteilen Sie deren Wirksamkeit im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (z.B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?.....	27
<b>F Wirtschaftlichkeit.....</b>	<b>28</b>
14. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?.....	28
15. Liegen Ihnen Kosten-Nutzen-Analysen vor?.....	29
<b>G QS-Maßnahmen.....</b>	<b>31</b>
16. Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?.....	31
17. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening auf Sichelzellerkrankheit für erforderlich?.....	31
18. Wie sollte ein Screening organisiert sein (z.B. optimaler Testzeitpunkt, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?.....	33
<b>H Sonstige Aspekte.....</b>	<b>36</b>
19. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?.....	36
<b>III Eingegangene Einschätzung ohne Nutzung des Fragebogens.....</b>	<b>39</b>
<b>IV Literaturlisten.....</b>	<b>41</b>
a. INSTAND e.V.....	41
b. DGKJ und GPOH.....	44
c. DGKL 47.....	
d. Sebia GmbH.....	50
e. PerkinElmer.....	52
<b>V Anhang.....</b>	<b>54</b>
a. Firma Bio-Rad.....	54

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**I Eingegangene Einschätzungen**

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen (ja/nein)	Volltext-Literatur (ja/nein)
1	Firma Bio-Rad	18.07.2018	ja	nein
2	Frau Dr. Dickerhoff	22.07.2018	ja	nein
3	INSTAND e.V.	27.07.2018	ja	nein
4	Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie <i>Hinweis: „Die folgende Stellungnahme ist die gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Sie wurde gemeinsam von der Screening-Kommission und dem GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit erarbeitet. Federführend waren Univ.-Prof. Dr. med. Prof. h.c. mult. (RCH) Georg F. Hoffmann (Sprecher der Screening-Kommission) und Dr. med. Stephan Lobitz, M. Sc. (Sprecher des GPOH-Konsortiums Sichelzellerkrankheit).“</i>	30.07.2018	ja	nein
5	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)	30.07.2018	ja	nein
6	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)	02.08.2018	ja	nein
7	Sebia GmbH	02.08.2018	ja	teilweise
8	PerkinElmer	24.07.2018	ja	ja

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**II Antworten zum Fragebogen**

**A Krankheit**

**1. Sollte ein Screening auf Sichelzellerkrankheit eingeführt werden? (Begründung: z. B. Prävalenz und Inzidenz in Deutschland; Krankheitsverlauf)**

Einschätzende(r)	Antwort
Firma Bio-Rad	Ja, Prävalenz ausreichend hoch, Tendenz steigend
Frau Dr. Dickerhoff	Ja; es kommt zu hoher Morbidität und Mortalität bei undiagnostizierten Kleinkinder vor allem durch Milzsequestration oder Sepsis
INSTAND e.V.	Die Erweiterung des Neugeborenen Screenings (NBS) um die Zielkrankheit Sichelzellerkrankheit (SCD) ist aus Sicht der Ringversuchsleitung Hämoglobinopathien, im Auftrag des INSTAND e.V., sehr zu begrüßen. Gegenwärtig mit einer Prävalenz bei Neugeborenen von 1:2500 in Ballungsgebieten und der Verteilung in der Fläche (1:12.000), sowie der zu erwarteten steigenden Prävalenz durch rezente und zukünftige Migration erscheint ein Neugeborenen Screening auf SCD geboten.
Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	<p>Ja, in Deutschland sollte ein Neugeborenen Screening auf Sichelzellerkrankheit (SCD) eingeführt werden. Die SCD manifestiert sich häufig mit schon lebensbedrohlichen Komplikationen. An erster Stelle sind hier Infektionen und akute Anämie-Episoden durch Milzsequestration, Parvovirus-B19-Infektion (aplastische Krise) und andere Ursachen zu nennen<sup>1</sup>. Morbidität und Mortalität durch die genannten Komplikationen können erheblich durch eine Infektionsprophylaxe (zusätzliche Impfungen gegen Meningokokken A, B, W und Y sowie Pneumokokken, Penicillin-Prophylaxe) bzw. durch eine Schulung der Eltern (Erkennen von Anämie-Symptomen, Erlernen der Milzpalpation bei ihrem eigenen Kind etc.) reduziert werden<sup>2-12</sup>.</p> <p>Aus den publizierten und unpublizierten Pilotstudien aus Berlin (3 Studien), Hamburg und Heidelberg gibt es epidemiologische Daten, die eine Geburtsprävalenz zwischen 1:2500 (Hamburg und Berlin) und 1:12000 (Heidelberg/Südwestdeutschland) zeigen<sup>13-16</sup>. Die SCD tritt ausschließlich bei Menschen mit eigenem oder familiärem Migrationshintergrund auf. Besonders häufig betroffen sind Menschen mit einer Herkunft aus dem subsaharischen Afrika, dem östlichen Mittelmeerraum und Indien. Es ist wahrscheinlich, dass die Patientenzahlen regional extrem stark differieren werden, da zum einen der Anteil von Migranten variiert (z.B. Dorf vs. Großstadt) und zum anderen die Herkunft der Migranten regional variiert (z.B. hoher Anteil an Sichelzell-Patienten mit italienischen Wurzeln im Rheinland, in Berlin dagegen vor allem Patienten aus dem Libanon). Dennoch ist anzunehmen, dass hochgerechnet auf die Bundesrepublik 50-100 Kinder mit einer SCD pro Jahr durch ein Neugeborenen Screening identifiziert werden könnten.</p> <p>Darüber hinaus gibt es keine epidemiologischen Daten für Deutschland. Die einzige „semi-epidemiologische“ Publikation aus Deutschland ist die Veröffentlichung der Untersuchungsbefunde des Ulmer Hämoglobin-Labors, das über Jahrzehnte den Status eines „Quasi-Referenzlabors“ hatte. In Ulm wurden zwischen 1971 und 2007 insgesamt 3085 Patienten mit SCD diagnostiziert<sup>17</sup>. Eine unpublizierte Umfrage des GPOH-Konsortiums Sichelzellerkrankheit unter den 60 in der GPOH organisierten Kliniken zeigte im Jahr 2015, dass immer noch ein Großteil der Kliniken seine Proben nach Ulm schickt, obwohl die Diagnostik mittlerweile von den meisten klinisch-chemischen Laboren angeboten wird.</p> <p>Mit Hilfe eines am Universitätsklinikum Heidelberg lokalisierten Registers versucht das GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit aktuell eine solidere Datenlage zu</p>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>schaffen. Aus den DRG-Statistiken der Krankenhäuser ergeben sich Hinweise darauf, dass die Prävalenz der SCD in Deutschland in den letzten Jahren zugenommen hat<sup>18</sup>.</p> <p><i>Hinweis der GF zu Literaturangaben: Die Literaturangaben von DGKJ und GPOH sind unter – IV Literaturlisten b. DGKJ und GPOH – abgebildet.</i></p>
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)	<p>Die Erweiterung des Neugeborenen Screenings (NBS) um die Zielkrankheit Sichelzellerkrankung (SCD) ist aus Sicht der DGKL sehr zu begrüßen. Gegenwärtig mit einer Prävalenz bei Neugeborenen von 1:2500 in Ballungsgebieten und der Verteilung in der Fläche (1:12.000), sowie der zu erwarteten steigenden Prävalenz durch rezente und zukünftige Migration, erscheint ein Neugeborenen Screening auf SCD geboten. Es ist zu bedenken, ob der Verteilung in der Fläche, den Eltern die Möglichkeit gegeben werden sollte, ausgewählt die Untersuchung des Neugeborenen Screenings auf Sichelzellerkrankung abzulehnen.</p>
Deutsche Gesellschaft für Human-genetik e.V. (GFH)	<p>In der BRD hat es bis zur zunehmenden Aufnahme von Migranten nur extrem selten Sichelzellerkrankung gegeben. Aus human- und molekulargenetischer Sicht ist die Inzidenz ein wesentlicher Gesichtspunkt bei der Diskussion zur Einführung von Screening-Methoden. Die Inzidenz der Sichelzellerkrankung in der BRD auch nach Berücksichtigung der Migranten liegt eine Zehnerpotenz unter der von Ländern, in denen das Neugeborenen Screening angeboten wird (USA, GB, Frankreich etc.). Aus human- und molekulargenetischer Sicht ist für den Standort Deutschland von großer Bedeutung, dass relevante Erkrankungen übersehen werden, wenn das Screening auf Sichelzellerkrankung alleine und nicht in Kombination mit Untersuchungen auf andere Hämoglobinopathien durchgeführt wird, die in einer deutlich höheren relevanten Inzidenz bei uns gefunden werden (Stichwort: Compound-Heterozygotie).</p> <p>Im Südosten der Türkei sind 15-20% von der Sichelzellerkrankung und 3-10% von der Thalassämia major betroffen. Eine Compound-Heterozygotie beider Erbanlagen führt zu einer gravierenden Erkrankung. Auch wenn wir nicht ganz so hohe Inzidenzen für die BRD annehmen müssen, wäre es ein tragischer Irrtum, nach Neugeborenen Screening allein auf Sichelzellerkrankung den Eltern wegen Heterozygotie ihres Kindes Entwarnung zu geben.</p> <p>Sinnvolle Screening-Methoden auf <math>\beta</math>-Thalassämie und Hb-Anomalien sind kostengünstig <u>spätestens während der Schwangerschaft</u> den Paaren mit Migrationshintergrund aus den Mittelmeerländern, dem nahen Osten, West- und Zentralafrika, Indien, Karibik und Brasilien anzubieten, falls sie nicht in ihren Heimatländern bereits diagnostiziert wurden. Aus humangenetischer Sicht macht eine Kombination dieser Untersuchung von Eltern der Risikogruppen nach humangenetischer Beratung mit einer anschließenden Pränataldiagnostik oder gezielter Untersuchung des Neugeborenen Sinn.</p> <p>Ein isoliertes Screening auf Sichelzellerkrankung aller in der BRD geborenen Kinder macht aus humangenetischer Sicht keinen Sinn.</p>
Sebia GmbH	<p>Ja. Der in der Literatur und der „Anlage zum Antrag der KBV auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen“ beschriebene Krankheitsverlauf weist darauf hin, dass das Neugeborenen Screening eine Identifikation von Sichelzellpatienten vor dem Manifestwerden der Krankheit ermöglicht. Die Früherkennung von Patienten mit einer Sichelzellerkrankung ermöglicht einen frühzeitigen Zugang zu entsprechender Behandlung und reduziert, wie die Erfahrungen in anderen Ländern zeigen, Morbidität und Mortalität.<sup>1-4</sup></p>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<i>Hinweis der GF zu Literaturangaben: Die Literaturangaben der Sebia GmbH sind unter – IV Literaturlisten d. Sebia GmbH – abgebildet.</i>
PerkinElmer	<p>1. Should a screening for sickle cell disease be introduced? (Justification: eg prevalence and incidence in Germany;</p> <p>The epidemiology of sickle cell disease in Germany following recent large-scale immigration.</p> <p>„More than 3000 patients with SCD are estimated to live among the immigrant population in Germany. In addition, the number of SCD patients of German nationality is not known. The increasing number of inpatient treatments and the death of young children from SCD indicate the need for a general newborn screening program and an increased awareness of this disease among medical practitioners in a country in which SCD used to be rare“.</p> <p>Kunz et al. 2017                      Joachim B. Kunz, Holger Cario, Regine Grosse, Andrea Jarisch, Stephan Lobitz, Andreas E. Kulozik (2017) The epidemiology of sickle cell disease in Germany following recent large-scale immigration. <i>Pediatric Blood Cancer</i> 64;(7)</p> <p>Significant prevalence of SCD of approximately 1:12000 in an unselected urban and rural population in Southwest Germany.                      Kunz et al. 2016                      Kunz, J.B., Awad, S., Happich, M., Muckenthaler, L., Lindner, M., Gramer, G., Okun, J.G., Hoffman, G.F., Bruckner, T., Muckenthaler M.U., Kulozik, A.E. (2016) Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening. <i>Ann Hematol.</i> 85:397-402</p>

**B Population**

**2. In welchem Alter und mit welchem Erfassungsgrad wird derzeit die Sichelzellerkrankheit diagnostiziert und therapiert?**

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Dr. Dickerhoff	je nach Phänotyp vom Säuglings-bis Erwachsenenalter
INSTAND e.V.	Es gibt dazu bisher keine systematischen epidemiologischen Untersuchungen für Deutschland. Einzelne Zentren haben dazu ihre Daten ausgewertet.
DGKJ und GPOH	<p>Zu dieser Frage gibt es bislang nur wenige Daten aus Deutschland. Das Sichelzell-Register des GPOH-Konsortiums Sichelzellerkrankheit ist seit dem 15.12.2016 für alle GPOH-Kliniken geöffnet.</p> <p>Im Register wurden bis 28.06.2018 311 Patienten aller Altersgruppen mit Sichelzellerkrankheit (SCD-S/S, SCD-S/beta-Thalassämie, SCD-S/C) registriert. Das mittlere Alter der Patienten bei Registrierung war 11,5 Jahre (median 10 Jahre, 90%-Quantile 21 Jahre). 57 der Patienten sind erwachsen. Die Patienten werden überwiegend von in der GPOH organisierten, spezialisierten pädiatrisch hämatologischen Zentren betreut. Neben grundlegenden Daten wie Diagnose, Ethnie, Alter und Grund der Diagnosestellung werden auch fortlaufende Daten zu Komplikationen und Behandlung erhoben.</p> <p>Die Auswertung bestätigte, dass bei 63% die Patienten mit Sichelzellerkrankheit die</p>



Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Diagnose erst gestellt wurde, als Symptome aufgetreten waren. Bei rund 35% der Patienten wurde die Diagnose vor dem Auftreten von Symptomen gestellt: 5% wurden im Rahmen von Pilotprojekten zum Neugeborenen-screening diagnostiziert, 21% anlässlich einer positiven Familienanamnese und nur 1% anlässlich einer Früherkennungsuntersuchung. Bei 10% wurde die Diagnose als Zufallsbefund gestellt, beispielsweise anlässlich einer geplanten Operation. Da nur aktuell noch in Behandlung befindliche Patienten in das Register eingeschlossen wurden, kann retrospektiv keine Aussage zu Todesfällen durch die Sichelzellerkrankheit getroffen werden.</p> <p>Wurde die Diagnose aufgrund von Symptomen der Sichelzellerkrankheit gestellt, geschah dies deutlich später als bei den übrigen Patienten (mittleres Alter bei Diagnose für asymptomatische Patienten 664 d, median 241 d, 90% Perzentile 1783 d, n=82; mittleres Alter bei Diagnose für Patienten mit Symptomen 1255 d, median 835, 90% Perzentile 2545 d, n=141). Bei 47 von 311 Patienten wurde kein Datum der Diagnose angegeben, bei 74 kein Anlass der Diagnose.</p> <p>In den Jahren 2012-2014 sind in der DRG-Statistik 7 Kinder &lt;5 Jahre verzeichnet, die im Krankenhaus mit einer SCD verstorben sind. Diese Zahl ist bemerkenswert, da hier nur Kinder erfasst werden, bei denen die Diagnose einer SCD</p> <p>a) gestellt wurde und b) auch korrekt kodiert wurde.</p> <p>Es ist daher anzunehmen, dass die Dunkelziffer hoch ist, zumal außerhalb des Krankenhauses verstorbene Kinder in dieser Statistik gar nicht erfasst werden.</p>
DGKL	Es gibt dazu bisher keine systematischen epidemiologischen Untersuchungen für Deutschland. Einzelne Zentren haben dazu ihre Daten ausgewertet.
GfH	Ad 2 bis 5: Dies fällt in die Zuständigkeit der ärztlichen Betreuer.
Sebia GmbH	Auf beide Punkte wird ausführlich in der der „Anlage zum Antrag der KBV auf Bewertung eine Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen“ eingegangen. Aufgrund fehlender Literaturstellen kann der Diagnosezeitpunkt nur mit „spät“ angegeben werden. Bei Frühgeborenen ist die Diagnose ab der 32. Schwangerschaftswoche möglich.
PerkinElmer	<p>2. At what age and with what degree of coverage is currently sickle cell disease diagnosed and treated?</p> <p>SCD screening has been established in many parts of the world, only pilot projects in Germany" Kunz et al. 2016)</p> <p>Kunz, J.B., Awad, S., Happich, M., Muckenthaler, L., Lindner, M., Gramer, G., Okun, J.G., Hoffman, G.F., Bruckner, T., Muckenthaler M.U., Kulozik, A.E. (2016) Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening. Ann Hematol. 85:397-402</p>

**3. Gibt es Besonderheiten bei Frühgeborenen?**

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Dr. Dickerhoff	Ja. Risiko der fälschlichen Interpretation der Ergebnisse der Hb-Analyse bei HbS-Heterozygoten als HbSS (Hustace et al. Pediatr Blood Cancer 20011; 57:1039-43)
INSTAND e.V.	Frühgeborene zeigen mitunter ein frühes Stadium der Umstellung von $\gamma$ -Kette auf

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	β-Kette des Hämoglobins und damit einen geringeren Anteil an HbA oder HbS, sodass die Methode bei < 32 SSW nicht sensitiv genug ist. Bei Neugeborenen >32 SSW ist die Sensitivität nahezu 100%, bei ggf. etwas verminderter Spezifität in Hinblick auf die compound Heterozygotie für HbS/β+Thalassämie (siehe auch unten Zielerkrankungen).
DGKJ und GPOH	Die Diagnose einer SCD wird durch eine Hämoglobintrennungsmethode oder molekulargenetisch gestellt. Pathognomonisch ist die Abwesenheit von Hämoglobin A bei gleichzeitigem Nachweis von Hämoglobin S („Sichelzell-Hämoglobin“). Frühgeborene < 32 Schwangerschaftswochen haben gegebenenfalls noch keine ausreichende Produktion von HbA und/oder HbS, um ein verlässliches Screeningresultat zu erzielen. Die aktuellen Vorgaben für das Screening und Re-Screening von Frühgeborenen sind aber auch für eine zuverlässige Diagnose der SCD ausreichend <sup>19</sup> .
DGKL	Frühgeborene zeigen mitunter ein frühes Stadium der Umstellung von γ-Kette auf β-Kette des Hämoglobins und damit einen geringeren Anteil an HbA oder HbS, sodass die Methoden bei < 32 SSW nicht sensitiv genug sind. Bei Neugeborenen >32 SSW ist die Sensitivität nahezu 100%, bei ggf. etwas verminderter Spezifität in Hinblick auf die compound Heterozygotie für HbS/β+Thalassämie (siehe auch unten Zielerkrankungen).
Sebia GmbH	Siehe 2.
PerkinElmer	<p>3. Are there any special features in premature babies?            More premature babies born if mother has sickle cell disease:            "Less than half (45.6%) of the SCD deliveries were also preterm, compared to 17.0% in non-SCD deliveries. Half of the SCD admission had the paincrisis during pregnancy.            Table 3 Pregnancy outcomes and maternal complications by SCD status of women who delivered in the hospital            SCD N (%) Sickle cell trait N (%) Non-SCD N (%)            Gestational weeks Pre-term (≤36 weeks) 59 (45.0) 287 (17.4) 1466 (17.7)            Full-term (37–42 weeks) 72 (55.0) 1355 (82.4) 6789 (82.2)            Post-term (&gt;42 weeks) 0 (0.0) 3 (0.2) 5 (0.1)" (Desai et al. 2017)</p> <p>Desai G, Anand A, Shah P, Shah S, Dave K, Bhatt H, Desai S, Modi D. (2017) Sickle cell disease and pregnancy outcomes: a study of the community-based hospital in a tribal block of Gujarat, India. J Health Popul Nutr. 36:3.</p> <p>"Prevalence of maternal anaemia at delivery was 39.5%, and 61.1% of newborns were anaemic at birth."            Ghislain K. Koura, Smaila Ouedraogo, Agnès Le Port, Laurence Watier, Gilles Cottrell, José Guerra, Isabelle Choudat, Antoine Rachas, Julie Bouscaillou, Achille Massougboji, André Garcia (2012) Anaemia during pregnancy: impact on birth outcome and infant haemoglobin level during the first 18 months of life, Tropical Medicine &amp; International Health, 17:283-291.</p> <p>"Babies from the SS subgroup had the lowest weight at birth (2080 g) compared tSC (2737 g; p &lt; 0.001) and controls (3035 g)." (Costa et al. 2015)            Costa VM, Viana MB, Aguiar RA. (2015) Pregnancy in patients with sickle cell disease: maternal and perinatal outcomes.            J Matern Fetal Neonatal Med. 28:685-9.</p>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**C Intervention<sup>1</sup>**

**4. Welches Ziel soll mit einem Screening auf Sichelzellerkrankheit erreicht werden?**

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Dr. Dickerhoff	Morbidität und Mortalität sollen gesenkt werden
INSTAND e.V.	Ziel des Screenings auf SCD sind die Verringerung von Mortalität und Morbidität durch prophylaktische Maßnahmen, wie die Penicillinprophylaxe, die Elternschulung und die Sicherung des Impfstatus.
DGKJ und GPOH	Ein Screening auf Sichelzellerkrankheit zielt auf eine Reduktion der Morbidität und Mortalität durch Komplikationen einer noch nicht erkannten SCD ab. Hier stehen insbesondere lebensbedrohliche Infektionen durch bekapselte, bakterielle Krankheitserreger, insbesondere Pneumokokken, im Vordergrund sowie akute Anämie-Episoden infolge einer Milzsequestration, aplastischen Krise, fieberhaften Infektion oder anderen Ursachen.
DGKL	Ziel des Screenings auf SCD sind die Verringerung von Mortalität und Morbidität durch prophylaktische Maßnahmen, wie die Penicillinprophylaxe, die Elternschulung und die Sicherung des Impfstatus.
Sebia GmbH	Das Ziel eines Screening auf Sichelzellerkrankheit ist die Früherkennung von Säuglingen mit einer Sichelzellerkrankheit.
PerkinElmer	4.What goal should be achieved with a screening for sickle cell disease? "Children with sickle cell disease (SCD) benefit from newborn screening, because life-threatening complications can be prevented by pre-symptomatic diagnosis" (Kunz et al. 2016) Kunz, J.B., Awad, S., Happich, M., Muckenthaler, L., Lindner, M., Gramer, G., Okun, J.G., Hoffman, G.F., Bruckner, T., Muckenthaler M.U., Kulozik, A.E. (2016) Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening. Ann Hematol. 85:397-402

**5. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening auf Sichelzellerkrankheit bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens / Prognose?**

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Dr. Dickerhoff	Neonatal-Screening ist der wichtigste Faktor der Prävention und verbessert erheblich die Prognose (Literatur: Le et al. J Med Screen 2017; 25:57-63 Couque et al. Br. J Haematol 2016; 173: 927-37)
INSTAND e.V.	Damit können lebensbedrohlichen Manifestationen der SCD, wie schwere Infektionen durch bekapselte Bakterien und die Milzsequestration verhindert oder frühzeitig erkannt und behandelt werden. Zudem kann frühzeitig die Anbindung an eine spezialisierte Behandlungseinrichtung erreicht werden. International konnte gezeigt werden, dass ein Screening auf SCD mit diesen Maßnahmen die Versorgung entscheidend verbessert und zu einer reduzierten Mortalität und Morbidität beiträgt.
DGKJ und GPOH	Durch ein Screening auf Sichelzellerkrankheit und eine frühzeitige Diagnose lassen sich lebensbedrohliche Infektionen und Komplikationen durch Anämie-Episoden weitgehend eliminieren. Morbidität und Mortalität werden reduziert. Nach Einfüh-

<sup>1</sup> Bezieht sich auf die zu bewertende Screeningmaßnahme

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>rung entsprechender Screeningverfahren in anderen Ländern, z. B. den USA oder Großbritannien, wurden immer und zum Teil dramatische Reduktionen von Morbidität und Mortalität durch SCD belegt<sup>5,6,8,9,12</sup>. Auf zahlreiche Komplikationen kann durch einen frühzeitigen Therapiebeginn positiv Einfluss genommen werden, indem frühzeitig der Weg in eine spezialisierte Behandlungseinrichtung gebahnt wird.</p>
DGKL	<p>Damit können lebensbedrohlichen Manifestationen der SCD, wie schwere Infektionen durch bekapselte Bakterien und die Milzsequestration verhindert oder frühzeitig erkannt und behandelt werden. Zudem kann frühzeitig die Anbindung an eine spezialisierte Behandlungseinrichtung erreicht werden. International konnte gezeigt werden, dass ein Screening auf SCD mit diesen Maßnahmen die Versorgung entscheidend verbessert und zu einer reduzierten Mortalität und Morbidität beiträgt.</p>
Sebia GmbH	<p>Die Früherkennung ermöglicht die Aufklärung von Patienten und Eltern über Komplikationsvorbeugung, Lebensstil und Management von Fieber und Schmerzen vor dem Manifestwerden der Krankheit. Eine frühzeitige Eltern- und Patientenschulung sowie der frühe Zugang zu spezialisierter hämatologischer Betreuung hilft nicht nur bei akuten Ereignissen, sondern auch zur Vorbeugung, frühzeitige Erkennung und Behandlung von chronischen Organschäden. Es ermöglicht eine frühere Einführung von krankheitsmodifizierenden Therapien zur Reduzierung der Morbidität und Verbesserung der Qualität von Leben.<sup>5-8</sup></p>
PerkinElmer	<p>5. What are the consequences of screening for sickle cell disease with regard to the advance of the time of diagnosis with regard to the course of the disease / survival / prognosis?                      "The two key features of SCD are chronic hemolytic anemia and vaso-occlusion. One of the most detrimental effects of sickling is vaso-occlusion within the spleen, which results in functional asplenia in 94% of sickle cell anemia patients by age 5 years. With functional asplenia, the patient can no longer filter waste product such as damaged sickle cells or bacteria from the blood. The spleen is especially important in the removal of encapsulated organisms in children under the age of 2 years who are unable to develop antibodies to encapsulated organisms (for example, Streptococcus pneumoniae). As a result, children with SCD are also more susceptible to infections, particularly respiratory infections, which are often caused by pneumococcal bacteria. Streptococcus pneumoniae infections often progress quickly, with death in less than 24 hours from onset. Infection occurs in patients with SCD from infancy, with the highest risk before the age of 3 years, and significantly lower risk in older children and adults. Infants with SCD appear normal at birth; life-threatening symptoms may develop within the first few months of life, or more gradually with chronic sequelae later in adolescence. In early childhood, symptoms of the disease are unlikely before the age of 4 months, and only approximately 6% of affected infants will be symptomatic by the age of 6 months. About 32% of Hb SS patients become symptomatic by age 1 year, 61% by age 2 years, 78% by age 3 years, and 90% by age 5 years. The first symptoms often appear between 3 and 9 months of life, and thus early implementation of medical care can prevent complications. The peak incidence of death occurs in the first three years."                      &amp; "Evidence suggests that screening for SCD (Hb SS, Hb SC, Hb S/β-thal) can prevent infection and resulting sepsis, a life-threatening condition, and allow for the education of parents on disease management sooner. Parental education to recognize signs of the disease may help reduce disease morbidity from infection and splenic sequestration, as children who are not screened typically present with these preventable sequelae. Early identification will reduce mortality."  <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0099211/pdf/PubMedHealth_P">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0099211/pdf/PubMedHealth_P</a></p>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	MH0099211.pdf

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**6. Welche diagnostische Maßnahme (oder welche Kombination mit genauen Angaben zu gerätetechnischen Voraussetzungen) 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
Firma Bio-Rad	<p>HPLC (High Performance Liquid Chromatographie)</p> <p>Angaben für Variant™ Firma Bio-Rad:</p> <p>Analytische Sensitivität: 1% (Peakerkennung)*</p> <p>Spezifität: 99,8%(für HbF, A, E, D, S, C)</p> <p>Negativer prädiktiver Wert: 100%</p> <p>Positiver Prädiktiver Wert: 99,8%</p> <p>*Bitte beachten Sie den Anhang zur entsprechenden Email. (siehe III. Anhang)</p>
INSTAND e.V.	<p>Es stehen gegenwärtig sehr verlässliche und gut standardisierte Labormethoden mit hohem Probendurchsatz für ein Screening auf SCD aus Trockenblut in der Neugeborenenperiode zur Verfügung. Dabei sind in erster Linie die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC), die Kapillarelektrophorese (CE) und die Tandemmassenspektrometrie (MS/MS) zu nennen.</p> <p>Die klassischen Techniken der Hämoglobinauftrennung, wie HPLC und CE, werden in europäischen Ländern seit mehr als 10 Jahren für das NBS auf SCD, mit Erfassung des Trägerstatus für abnorme Hämoglobinvarianten, eingesetzt und sind evaluiert (Vereinigtes Königreich (UK), Frankreich, Belgien, Niederlande). Die Methode Tandemmassenspektrometrie ist in UK und Belgien evaluiert und für das NBS auf SCD in UK zugelassen. Mit dem Verfahren ist es möglich, den Trägerstatus nicht sichtbar zu machen und damit den Erfordernissen des GenDG zu entsprechen.</p> <p>Um die in der Literatur publizierten Daten zur Sensitivität und Spezifität zu vergleichen, ist es nötig die Unterscheidung der Programme nach Zielkrankheiten und z.T. erwünschten Nebenbefunden zu unterteilen. International ist weitestgehend Konsens, dass Träger von Hämoglobinopathien über ihren Befund informiert werden sollten. Bei diesem Programm geht es auch darum, dass Familien identifiziert werden, in denen das Gen vorkommt und so der Familie die informierte Entscheidung zur weiteren Familienplanung ermöglicht wird. Außerdem wird angenommen, dass mit dem Berichten des Trägerstatus es zu einer erhöhten Aufmerksamkeit für die Erkrankung in der Bevölkerung kommen könnte und das Ziel pränataler Trägeridentifikation zur informierter Entscheidung und damit einer möglichen Vermeidung von Erkrankung bekannter wird, da erheblich mehr Familien Angehörige mit Trägerstatus haben, als von der Erkrankung Betroffene. Dies gilt insbesondere für Länder mit bestehenden Programm zur vorgeburtlichen Trägeridentifizierung.</p> <p>In der Annahme für Deutschland für ein eventuelles Programm A, bei der die Zielkrankheit ausschließlich SCD (siehe unten) ist, ergibt sich eine grobe Schätzung auffälliger Befunde für Deutschland pro Jahr, ca. 100 bis 200 bei ca. 800.000 Neugeborenen pro Jahr und einer Prävalenz von 1:8.000 bis 1:4.000 für Erkrankte; und für eine eventuelles Programm B, bei der die Zielkrankheit SCD und Bericht des Trägerstatus ist, ergibt sich eine grobe Schätzung auffälliger Befunde pro Jahr für Deutschland, ca. 2.000 bis 4.000 bei ca. 800.000 Neugeborenen pro Jahr und einer Prävalenz von mind. 1:400 bis 1:200 für Träger und Erkrankte.</p> <p>Für die Technik der HPLC (Gerät mit der Applikation für Neugeborene ist speziell für qualitative Ergebnisse für die Hämoglobine A, F, S, C, D, und E bei Neugeborenen geeignet) konnte für das Programm B von Campbell et al. die Sensitivität 0,9945 und die Spezifität 0,9999, mit einem NPP von 0,9998, und einem PPP von 0,9978 ermittelt werden. Alle falsch negativen und alle falsch positive Fälle in die-</p>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>ser Studie betrafen nicht die Zielerkrankung SCD, sondern andere abnorme Hämoglobine, die nicht primäre Zielerkrankungen sind.</p> <p>Die Kapillarelektrophorese (CE) zeigte die gleiche Spezifität und Sensitivität, wie die HPLC und erwies sich für hohen Durchsatz geeignet.</p> <p>Für die Technik MS/MS sind Vergleiche mit der Technik HPLC zur Zielerkrankung SCD (verschiedene Genotypen, lt. NHS) weitestgehend übereinstimmend. Falsch positive Befunde resultierten aus einem zu gering gewählten cut-off in der ersten Studie. Bei Verwendung des internen isotope-markierten Standards und mit der Kombination einer second tier-Methode trat in der zweiten Evaluation kein falsch positiver Befund mehr auf. Falsch negative Befunde wurden nicht beobachtet. MS/MS bietet die Möglichkeit heterozygote Träger nicht darzustellen und somit aus der Auswertung auszublenden. Diese Methode ist gegenwärtig Gegenstand noch unpublizierter Studien in Berlin. Bei diesen gab es bisher keinen falsch positiven Fall.</p> <p>Die Spezifität der Untersuchung kann durch Kombination aus verschiedenen Verfahren als sog. first tier und second tier-Methode noch erhöht werden, so z.B. HPLC und CE oder MS/MS und CE oder HPLC. Dies gilt insbesondere für die geringere Spezifität bei dem Nachweis von Trägern. Aber auch der Einsatz nur eines Verfahrens gilt als sicher (Screeningbericht NHS).</p> <p>Bei der Beschränkung auf die Zielerkrankung SCD mit Muster FS und FSC (Primäre Zielerkrankungen sind folgende klinisch relevanten Genotypen der Sichelzellerkrankheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Homozygote HbS-Krankheit (HbSS-Krankheit, früher: „Sichelzellanämie“)</li> <li>• HbS/β<sup>0</sup>-Thalassämien</li> <li>• HbS/C-Krankheit</li> </ul> <p>Sekundäre Zielerkrankungen sind folgende klinisch relevanten Genotypen der Sichelzellerkrankheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbS/β<sup>+</sup>-Thalassämien (inkl. HbS/ δβ-Thalassämie und HbS/Lepore)</li> <li>• HbS/E-Krankheit</li> <li>• HbS/D<sup>Punjab</sup>-Krankheit</li> <li>• HbS/O<sup>Arab</sup>-Krankheit</li> <li>• HbS/HPFH-Krankheit)</li> </ul> <p>und ohne Bericht der heterozygoten Träger von abnormen Hämoglobinvarianten oder anderer Hämoglobinopathien ist die Rate falsch positiver Befunde extrem niedrig. Falsch positive Befunde sind nur zu erwarten, wenn der äußerst seltene Umstand des Zusammenvorliegens einer abnormalen Hämoglobinvariante mit den exakten gleichen biochemischen Eigenschaften wie HbS eintritt. Bisher wurden in Deutschland in allen Studien bei bislang rund 30 entdeckten Fällen keine falsch positiven Befunde erhoben.</p>
DGKJ und GPOH	<p>Nach aktuellem Stand der Wissenschaft sind verschiedene Hochdurchsatzverfahren zum Neugeborenen-Screening geeignet, die in der Lage sind, verschiedene Hämoglobine zu detektieren und zu quantifizieren<sup>20-27</sup>.</p> <p>Es sind dies insbesondere die Hochdruckflüssigkeitschromatografie (HPLC), Kapillarelektrophorese (CE) und Tandemmassenspektrometrie (MS-MS). Hinsichtlich der Testgütekriterien unterscheiden sich die verschiedenen Methoden nicht signifikant. Alle Methoden sind extrem robust und haben eine Sensitivität und Spezifität von nahezu 100%. Der positive und der negative Vorhersagewert nähern sich 1. Die Reproduzierbarkeit ist extrem hoch. In den inzwischen fünf deutschen Pilotstudien gab es keinen einzigen falsch-positiven Screeningbefund. Die hohe Testgüte ist dadurch zu erklären, dass nur eine qualitative Aussage getroffen werden muss.</p>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Pathognomonisch für die SCD ist im Screening das Fehlen von HbA bei gleichzeitigem Nachweis von HbS und ggf. einer zweiten Hb-Variante (z.B. HbC). Einzig beim Genotyp SCD-S/beta(+)-Thalassämie, der mit einer HbA-Restproduktion verbunden ist, müssen HbS-Anteil und HbA-Anteil am Gesamthämoglobin zueinander ins Verhältnis gesetzt werden, um diesen Genotyp von heterozygoten HbS-Genträgern zu unterscheiden, bei denen ebenfalls beide Hämoglobine nachgewiesen werden können. Bei Genträgern ist der HbA-Anteil höher als der HbS-Anteil. Bei SCD-S/beta(+)-Thalassämie ist es anders herum.</p>
DGKL	<p>Es stehen gegenwärtig sehr verlässliche und gut standardisierbare Labormethoden mit hohem Probendurchsatz für ein Screening auf SCD aus Trockenblut in der Neugeborenenperiode zur Verfügung. Dabei sind in erster Linie die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC), die Kapillarelektrophorese (CE) und die Tandemmassenspektrometrie (MS/MS) zu nennen. Die klassischen Techniken der Hämoglobinauftrennung, wie HPLC und CE, werden in europäischen Ländern seit mehr als 10 Jahren für das NBS auf SCD, mit Erfassung des Trägerstatus für abnorme Hämoglobinvarianten, eingesetzt und sind evaluiert (Vereinigtes Königreich (UK), Frankreich, Belgien, Niederlande). Die Methode Tandemmassenspektrometrie ist in UK und Belgien evaluiert und für das NBS auf SCD in UK zugelassen. Mit dem Verfahren ist es möglich, den Trägerstatus nicht sichtbar zu machen und damit den Erfordernissen des GenDG zu entsprechen.</p> <p>Um die in der Literatur publizierten Daten zur Sensitivität und Spezifität zu vergleichen, ist es nötig die Unterscheidung der Programme nach Zielkrankheiten und z.T. erwünschten Nebenbefunden zu unterteilen. International ist weitestgehend Konsens, dass Träger von Hämoglobinopathien über ihren Befund informiert werden sollten. Bei diesem Programm geht es auch darum, dass Familien identifiziert werden, in denen das Gen vorkommt und so der Familie die informierte Entscheidung zur weiteren Familienplanung ermöglicht wird. Außerdem wird angenommen, dass mit dem Berichten des Trägerstatus es zu einer erhöhten Aufmerksamkeit für die Erkrankung in der Bevölkerung kommen könnte und das Ziel pränataler Trägeridentifikation zur informierter Entscheidung und damit einer möglichen Vermeidung von Erkrankung bekannter wird, da erheblich mehr Familien Angehörige mit Trägerstatus haben, als von der Erkrankung Betroffene. Dies gilt insbesondere für Länder mit bestehenden Programm zur vorgeburtlichen Trägeridentifizierung.</p> <p>In der Annahme für Deutschland für ein eventuelles Programm A, bei der die Zielkrankheit ausschließlich SCD (siehe unten) ist, ergibt sich eine grobe Schätzung auffälliger Befunde für Deutschland pro Jahr, ca. 100 bis 200 bei ca. 800.000 Neugeborenen pro Jahr und einer Prävalenz von 1:8.000 bis 1:4.000 für Erkrankte; und für eine eventuelles Programm B, bei der die Zielkrankheit SCD ist und Bericht des Trägerstatus erfolgt, ergibt sich eine grobe Schätzung auffälliger Befunde pro Jahr für Deutschland, ca. 2.000 bis 4.000 bei ca. 800.000 Neugeborenen pro Jahr und einer Prävalenz von mind. 1:400 bis 1:200 für Träger und Erkrankte.</p> <p>Für die Technik der HPLC (Gerät mit der Applikation für Neugeborene ist speziell für qualitative Ergebnisse für die Hämoglobine A, F, S, C, D, und E bei Neugeborenen geeignet) konnte für das Programm B von Campbell et al. die Sensitivität 0,9945 und die Spezifität 0,9999, mit einem negativen prädiktivem Wert (NPP) von 0,9998, und einem positiven prädiktivem Wert (PPP) von 0,9978 ermittelt werden. Alle falsch negativen und alle falsch positive Fälle in dieser Studie betrafen nicht die Zielerkrankung SCD, sondern andere abnorme Hämoglobine, die nicht primäre Zielerkrankungen sind.</p> <p>Auch die CE zeigte die gleiche Spezifität und Sensitivität, wie die HPLC, und zeigte</p>



Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>sich für hohen Durchsatz geeignet.</p> <p>Für die Technik MS/MS sind Vergleiche mit der Technik HPLC zur Zielerkrankung SCD (verschiedene Genotypen, lt. NHS) weitestgehend übereinstimmend. Falsch positive Befunde resultierten aus einem zu gering gewählten cut-off in der ersten Studie. Bei Verwendung des internen isotoopenmarkierten Standards und mit der Kombination einer second tier-Methode trat in der zweiten Evaluation kein falsch positiver Befund mehr auf. Falsch negative Befunde wurden nicht beobachtet. MS/MS bietet die Möglichkeit heterozygote Träger oder andere nichtintendierte Befunde nicht darzustellen und somit aus der Auswertung auszublenden. Diese Methode ist gegenwärtig Gegenstand noch unpublizierter Studien in Berlin. Bei diesen gab es bisher keinen falsch positiven Fall.</p> <p>Die Spezifität der Untersuchung kann durch Kombination aus verschiedenen Verfahren als sog. first tier und second tier-Methode noch erhöht werden, so z.B. HPLC und CE oder MS/MS und CE oder HPLC. Dies gilt insbesondere für die geringere Spezifität bei dem Nachweis von Trägern. Aber auch der Einsatz nur eines Verfahrens gilt als sicher (Screeningbericht NHS).</p> <p>Bei der Beschränkung auf die Zielerkrankung SCD mit Muster FS und FSC (Primäre Zielerkrankungen sind folgende klinisch relevanten Genotypen der Sichelzellerkrankheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Homozygote HbS-Krankheit (HbSS-Krankheit, früher: „Sichelzellanämie“)</li> <li>• HbS/β<sup>0</sup>-Thalassämien</li> <li>• HbS/C-Krankheit</li> </ul> <p>Sekundäre Zielerkrankungen sind folgende klinisch relevanten Genotypen der Sichelzellerkrankheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbS/β<sup>+</sup>-Thalassämien (inkl. HbS/ δβ-Thalassämie</li> <li>• und HbS/Lepore)</li> <li>• HbS/E-Krankheit</li> <li>• HbS/D<sup>Punjab</sup>-Krankheit</li> <li>• HbS/O<sup>Arab</sup>-Krankheit</li> <li>• HbS/HPFH-Krankheit)</li> </ul> <p>und ohne Bericht der heterozygoten Träger von abnormen Hämoglobinvarianten oder anderer Hämoglobinopathien ist die Rate falsch positiver Befunde extrem niedrig. Falsch positive Befunde sind nur zu erwarten, wenn der äußerst seltene Umstand des Zusammenvorliegens einer abnormalen Hämoglobinvariante mit den exakten gleichen biochemischen Eigenschaften wie HbS eintritt. Bisher wurden in Deutschland in allen Studien bei bislang rund 30 entdeckten Fällen keine falsch positiven Befunde erhoben.</p>
GfH	<p>Für gebär- und zeugungsfähige Erwachsene bietet sich eine Hb-Elektrophorese zum Nachweis oder Ausschluss einer Überträgerschaft für die Sichelzellerkrankheit bzw. eine andere Hämoglobinopathie in einem akkreditierten Labor an.</p> <p>Eine der Hb-Elektrophorese nachfolgende molekulargenetische Untersuchung im Rahmen einer humangenetischen Beratung ist indiziert bei entsprechender Elternkonstellation. Dadurch können prognostische Erkenntnisse gewonnen werden.</p>
Sebia GmbH	<p>Eine geeignetes Verfahren zum Screening auf auf Sichelzellerkrankheit ist die Kapillarzonenelektrophorese. Gerätetechnisch wird folgende Ausstattung benötigt: Capillarys 2 Neonat Fast (automatisches Kapillarelektrophoresesystem mit 8 parallel arbeitenden Kapillaren), Puncher (3,8 mm), Feuchte Kammer, Segmenthalter, Ultraschall Plattenhalter, Multikanal-pipette mit verstellbarem Spitzenabstand.</p>
PerkinElmer	6. Which diagnostic measure (or which combination with exact information on

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>device requirements) is suitable for screening and at what time should which screening test be performed? Please provide as accurate as possible the reliability, sensitivity and specificity, positive and negative predictive values and reproducibility of the screening test recommended by you.</p> <p>"The RESOLVE™ Systems Hemoglobin kit is designed to separate whole blood, cord blood or dried blood spot specimen for detection of normal and variant hemoglobins by isoelectric focusing. The kit is designed to be run on a flat-bed electrofocusing unit.</p> <p>This assay is intended for use as an aid in the diagnosis of neonatal and adult Hemoglobinopathies.</p> <p>Isoelectric focusing based method for hemoglobinopathies screening is costefficient, scalable and robust method for hemoglobinopathies screening.</p> <p>Test can be performed using the same dry blood spot as for other newborn screening diseases. The dry blood spot to be collected 2-5 days after the baby has been born."</p> <p>[FR-9120/FR-9360/FR-9400 RESOLVE™ Hemoglobin Kit insert (13905253-14)]</p>

**7. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening auf Sichelzellerkrankheit zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch positive/negative Befunde, nicht-intendierte Befunde [z.B. Trägerstatus und andere Hämoglobinopathien], Belastung der Eltern/Kinder durch Verdachtsbefunde oder andere diagnostizierte Erkrankungen, Abklärungsdiagnostik, Recht auf Nichtwissen)?**

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Dr. Dickerhoff	keine
INSTAND e.V.	<p>Falsch positive Befunde sind so gering wie möglich zu halten, und führen zu einer Belastung der Eltern durch Unsicherheit bis zur Sicherung der Diagnose, und zu einer Belastung des Neugeborenen in Form einer zusätzlichen Blutentnahme. Falsch negative Befunde sind ebenfalls zu vermeiden, da dann Kinder mit einer Behandlungsindikation nicht erkannt werden und mögliche gesundheitliche Komplikationen erleiden, die bei Frühdiagnose hätten vermieden werden können. Hier muss ein besonderes Augenmerk auf die strikte Einhaltung der Präanalytik (Vortransfusion bzw. Frühgeburtlichkeit &lt;32 SSW) gelegt werden.</p> <p>Nichtintendierte Befunde können der Nachweis einer Thalassemia major oder intermedia und die Homozygotie für abnorme Hb-Varianten, darunter HbS, HbC und HbE, sein. Ebenso kann die Ausdehnung auf das Berichten eines Trägerstatus und Homozygotie für abnorme Hb-Varianten, darunter HbS, HbC und HbE, zu einer höheren Rate an falsch positiven Befunden führen. Diese Ausdehnung auf diese „Nebenbefunde“ ist in nahezu allen Ländern, die derzeit ein NBS auf SCD durchführen erwünscht, um Familien mit Risiko für Hämoglobinopathien zu identifizieren und die Möglichkeit der informierten reproduktionsmedizinischen Entscheidung zu ermöglichen (Vereinigtes Königreich,F,NL). Dies könnte auch für Deutschland, ohne ein Vorsorgeprogramm für Schwangere mit Risiko für Hämoglobinopathien, vorteilhaft sein. Würde jedoch eine Neuinterpretation des Gendiagnostikgesetzes voraussetzen.</p>
DGKJ und GPOH	<p>Die Beantwortung dieser Frage ist komplex:</p> <p>a)</p>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Es ist zu erwarten, dass falsch-positive Befunde in der Bestätigungsdiagnostik rasch auffallen und nicht dazu führen werden, dass ein gesundes Kind fälschlicherweise behandelt ist. Ein falsch-positiver Befund führt aber sicherlich zu einer Verunsicherung der betroffenen Familie, ein Problem, das nicht spezifisch für das SCD-Screening ist. Die SCD ist eine schwere Erkrankung, die den Eltern der Betroffenen aus ihren Heimatländern als lebensbedrohliche Erkrankung bekannt ist und zu einer entsprechenden Unsicherheit/Verängstigung führen kann. Daher ist anzustreben, den Anteil der Falsch-Positiven so niedrig wie irgend möglich zu halten. Von ebenso großer Bedeutung ist, dass eine zeitnahe Bestätigung/Korrektur jedes im Screening erhobenen positiven Befundes stattfindet. Aus ökonomischer Sicht ist hinzuzufügen, dass falsch-positive Befunde zu einer unnötigen Beanspruchung des Gesundheitssystems und zum Verbrauch von Ressourcen führen.</p> <p>b) Falsch-negative Befunde haben zur Folge, dass die Diagnose einer Sichelzellerkrankheit verspätet gestellt wird und dass die Patienten möglicherweise krankheitstypische Komplikationen, teils mit dauerhaften Folgen erleiden, die hätten vermieden werden können. Im schlimmsten Fall führt das Übersehen einer Erkrankung zum Tod des betroffenen Kindes. Falsch-negative Befunde haben gegebenenfalls das Potential, die Diagnose einer Sichelzellerkrankheit zu verzögern, da angenommen werden könnte, dass diese Diagnose durch einen negativen Screening-Befund bereits ausgeschlossen sei.</p> <p>c) Mit den gängigen Screeningmethoden werden auch Genträger detektiert. Bei der MS/MS können diese Befunde jedoch durch eine entsprechende Programmierung der Maschine ausgeblendet werden, so dass diese Methode am ehesten dem deutschen Gendiagnostikgesetz Rechnung trägt. International besteht Konsens, dass Träger über ihren Befund informiert werden sollten. Als Argumente werden u.a. angeführt, dass so Familien identifiziert werden, in denen das Gen vorkommt und so eventuell bei späteren Schwangerschaften Pränataldiagnostik angeboten werden kann. Außerdem wird angenommen, dass ein Berichten des Trägerstatus zu einer erhöhten Aufmerksamkeit für die Erkrankung in der Allgemeinheit führen könnte, da erheblich mehr Familien Angehörige mit Trägerstatus haben werden als von der Erkrankung Betroffene. Die Evidenz für diese Annahmen ist jedoch gering.</p> <p>d) Unter den gegenwärtigen gesetzlichen Voraussetzungen, die das Recht auf Nichtwissen des Individuums über den Schutz der Familienangehörigen stellen, verbietet sich unseres Erachtens das Berichten des Trägerstatus für HbS.</p> <p>e) Als weitere nicht-intendierte Befunde können mit den gängigen Screeningmethoden schwere Thalassämien, insbesondere die beta-Thalassaemia major diagnostiziert werden. Die beta-Thalassaemia major führt ebenfalls zu einem lebensbedrohlichen Krankheitsbild, wird aber postnatal normalerweise so schnell auf der Grundlage klinischer Symptome diagnostiziert, dass ein spezielles Neugeborenencreening nicht gerechtfertigt ist. Aus klinischer und ethischer Sicht scheint das Berichten einer zufällig detektierten beta-Thalassaemia major geboten.</p> <p>f) Es ist damit zu rechnen, dass zahlreiche andere Hämoglobinopathien, insbesondere Hämoglobinvarianten, im Screening detektiert werden. Manche dieser Varianten können in Kombination mit HbS zu einer Sichelzellerkrankheit führen, so dass für sie die gleichen Überlegungen gelten, wie für die HbS-Heterozygotie. Das heißt konkret, dass heterozygote Hämoglobinopathie-Anlagen, die compound-heterozygot in</p>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	Kombination mit HbS zu einer Sichelzellerkrankheit führen würden, in den anderen Ländern überwiegend berichtet werden. Für die Betroffenen erfordern die meisten Zufallsbefunde aber keine unmittelbare therapeutische Konsequenz bzw. sind sogar ohne Krankheitswert, so dass sie nicht berichtet werden müssen und nach deutschem Recht auch nicht berichtet werden dürfen.
DGKL	Falsch positive Befunde sind so gering wie möglich zu halten, und führen zu einer Belastung der Eltern durch Unsicherheit bis zur Sicherung der Diagnose, und zu einer Belastung des Neugeborenen in Form einer zusätzlichen Blutentnahme. Falsch negative Befunde sind ebenfalls zu vermeiden, da dann Kinder mit einer Behandlungsindikation nicht erkannt werden und mögliche gesundheitliche Komplikationen erleiden, die bei Frühdiagnose hätten vermieden werden können. Hier muss ein besonderes Augenmerk auf die strikte Einhaltung der Präanalytik (Vortransfusion bzw. Frühgeburtlichkeit <32 SSW) gelegt werden. Nichtintendierte Befunde können der Nachweis einer Thalassaemia major oder intermedia und die Homozygotie für abnorme Hb-Varianten, darunter HbS, HbC und HbE, sein. Ebenso kann die Ausdehnung auf das Berichten eines Trägerstatus und Homozygotie für abnorme Hb-Varianten, darunter HbS, HbC und HbE, zu einer höheren Rate an falsch positiven Befunden führen. Diese Ausdehnung auf diese „Nebenbefunde“ ist in nahezu allen Ländern, die derzeit ein NBS auf SCD durchführen, erwünscht, um Familien mit Risiko für Hämoglobinopathien zu identifizieren und die Möglichkeit der informierten reproduktionsmedizinischen Entscheidung zu ermöglichen (Vereinigtes Königreich, F, NL). Dies könnte auch für Deutschland, ohne ein Vorsorgeprogramm für Schwangere mit Risiko für Hämoglobinopathien, vorteilhaft sein, würde jedoch eine Neuinterpretation des Gendiagnostikgesetzes voraussetzen.
GfH	Wie oben beschrieben, macht ein isoliertes Screening auf Sichelzellerkrankheit keinen Sinn.
Sebia GmbH	Die Hämoglobin-Elektrophorese ist eine bewährte Methode, die routinemäßig in klinischen Laboren zur Untersuchung von Proben auf Hämoglobinanomalien eingesetzt wird. Das Capillarys 2 Neonat Fast-System verwendet das Prinzip der Kapillarelektrophorese in freier Lösung. Mit dieser Technik werden geladene Proteine aufgrund ihrer elektrophoretischen Ladungseigenschaften in einem alkalischen Puffer bei einem spezifischen pH-Wert getrennt. Die Trennung erfolgt in einem elektrischen Feld vermittelt durch den elektroosmotischen Fluss. Das Migrationsmuster wird in Zonen eingeteilt, denen einzelne Hämoglobine zugeordnet werden können. Die häufigsten Hämoglobine (HbA, HbF, HbS, HbC, HbD und HbE) können klar voneinander getrennt werden und zeigen charakteristische Elektropherogramme. Die Sensitivität der Kapillarelektrophorese wird als 100% angesehen Die Spezifität ist aufgrund seltener Varianten die in der gleichen Zone migrieren können etwas niedriger als 100%. Falsch positive Befunde können aufgrund seltener Varianten nicht komplett ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund sollte eine Zweitmethodik im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik zum Einsatz kommen. <sup>9-18</sup> Die Kapillarezonenelektrophorese ist CE-gekennzeichnet.
PerkinElmer	4. What negative consequences are to be expected when screening for sickle cell disease and what significance do you attribute to them (eg false-positive / negative findings, unintentional findings [eg carrier status and other hemoglobinopathies], stress on parents / children due to suspected findings or other diagnosed diseases, diagnosis of the diagnosis, right to not know)?

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	Carriers are found with the Isoelectric focusing based method [FR-9120/FR-9360/FR-9400 RESOLVETM Hemoglobin Kit insert (13905253-14)]

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**D Bisheriger Standard/ alternative Interventionen<sup>2</sup>**

**8. Welche Therapien sind bei der Sichelzellerkrankheit in ihrer therapeutischen Wirksamkeit belegt und zu welchem Alter des Kindes sollten sie spätestens eingeleitet werden? Welche Faktoren beeinflussen ggf. eine wirksame Therapie? Welche Therapiemöglichkeiten gibt es für nicht-intendierte Befunde?**

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Dr. Dickerhoff	nachzulesen in sämtlichen Guidelines USA, England, Frankreich, Deutschland
DGKJ und GPOH	<p>Unter dem Aspekt Neugeborenen-Screening stehen hier präventive Maßnahmen im Vordergrund:</p> <p>a) Sauglinge mit einer SCD sollten ab dem 3. Lebensmonat mit einer oralen Penicillinprophylaxe zur Vermeidung lebensbedrohlicher bakterieller Infektionen bei funktioneller Hypo-/Asplenie beginnen.</p> <p>b) Sauglinge mit einer SCD sollten zeitgerecht gegen Pneumokokken und <i>Hämophilus influenzae B</i> sowie frühzeitig gegen Meningokokken (MenABCWY) geimpft werden. Es gelten die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission, die ausdrücklich auch die SCD in Form von Indikationsimpfungen berücksichtigen.</p> <p>c) Eltern von Kindern mit einer SCD müssen geschult werden, um Infektionen und Symptome eines akuten Hb-Abfalls zu erkennen. Sie müssen bei Fieber unverzüglich die Klinik aufsuchen<sup>28</sup>.</p> <p>Therapiemöglichkeiten nicht-intendierter Befunde:</p> <p>a) HbS-Heterozygotie: erfordert keine Behandlung, ist aber als Risikofaktor für bestimmte seltene Komplikationen anzusehen, z.B. im Hochleistungssport oder während Operationen</p> <p>b) Beta-Thalassaemia major: erfordert eine lebenslange Transfusionstherapie kombiniert mit einer engmaschigen Überwachung des Eisenstoffwechsels und einer medikamentösen Eiseneleminationstherapie</p> <p>c) Andere häufige Hämoglobinvarianten (z.B. HbC, HbE) erfordern bei Heterozygotie keine Behandlung. Für die wenigen klinisch relevanten Hämoglobin-Varianten (z.B. instabile Hämoglobine, hochaffine Hämoglobine) bestehen überwiegend Therapiekonzepte (Bluttransfusion bzw. Aderlass, Stammzelltransplantation). Diese werden aber nicht alle sicher detektiert (z.B. wegen ihrer Instabilität oder wegen ihres sehr geringen relativen Anteils am Gesamthämoglobin) und sollen nicht berichtet werden.</p>
GfH	Dies fällt in die Zuständigkeit der ärztlichen Betreuer
Sebia GmbH	Keine Angabe zu Therapien und therapeutischer Wirksamkeit.
PerkinElmer	8. Which therapies for sickle cell disease are proven in their therapeutic efficacy and at what age of the child should they be initiated at the latest? Which factors may influence an effective therapy? What treatment options are available for nonintended findings?

<sup>2</sup> Bezieht sich auf die zu bewertende Screeningmaßnahme

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort																																																																												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment Approach</th> <th>Dose and Frequency</th> <th>Duration</th> <th>Recommendation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Prevention of infection</b></td> </tr> <tr> <td>Penicillin V</td> <td>625-250 mg, twice daily</td> <td>At least until 3 yr of age</td> <td>Strong</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Pneumococcal vaccines</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Every 5 yr, starting at 2 yr of age</td> <td>Lifelong</td> <td>Strong</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Malarial prophylaxis when appropriate</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Daily (e.g., primaquine), weekly (e.g., pyrimethamine), or intermittent (e.g., mefloquine-artesunate or sulfadoxine-pyrimethamine plus urodoquine)</td> <td>Lifelong (in malarious area)</td> <td>Strong</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Blood transfusion</b></td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Acute care</b></td> </tr> <tr> <td>Treatment of anaemia</td> <td>Simple transfusion; target hemoglobin level, 10 g/dl</td> <td>Limited</td> <td>Strong</td> </tr> <tr> <td>Preoperative transfusion (if hemoglobin &lt;8.5 g/dl)</td> <td>Simple transfusion, performed once; target hemoglobin level, 10 g/dl</td> <td></td> <td>Strong</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Ongoing care</b></td> </tr> <tr> <td>Primary stroke prevention</td> <td>Target HbS, &lt;30%; transfusions every 3-4 wk</td> <td>Indefinite</td> <td>Strong</td> </tr> <tr> <td>Secondary stroke prevention</td> <td>Target HbS, &lt;30% or &lt;50%; transfusions every 3-6 wk</td> <td>Indefinite</td> <td>Moderate</td> </tr> <tr> <td>Prevention of additional silent cerebral infarctions</td> <td>Target HbS, &lt;30%; transfusions every 3-6 wk</td> <td>Indefinite</td> <td>Moderate</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Hydroxyurea</b></td> </tr> <tr> <td>Universal use</td> <td>20-33 mg/kg/day</td> <td>Indefinite</td> <td>Moderate</td> </tr> <tr> <td>Prevention of acute complications</td> <td>15-33 mg/kg/day</td> <td>Indefinite</td> <td>Strong</td> </tr> <tr> <td>Primary stroke prevention</td> <td>15-33 mg/kg/day</td> <td>Indefinite</td> <td>Strong</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Data on recommended treatments, the strength of the recommendation, and the quality of the evidence are from DeBaun et al.,<sup>10</sup> Ware et al.,<sup>11</sup> low-resource areas are from Ballo-Manga et al.<sup>12</sup> HbS denotes sickle hemoglobin.</p>	Treatment Approach	Dose and Frequency	Duration	Recommendation	<b>Prevention of infection</b>				Penicillin V	625-250 mg, twice daily	At least until 3 yr of age	Strong	<b>Pneumococcal vaccines</b>					Every 5 yr, starting at 2 yr of age	Lifelong	Strong	<b>Malarial prophylaxis when appropriate</b>					Daily (e.g., primaquine), weekly (e.g., pyrimethamine), or intermittent (e.g., mefloquine-artesunate or sulfadoxine-pyrimethamine plus urodoquine)	Lifelong (in malarious area)	Strong	<b>Blood transfusion</b>				<b>Acute care</b>				Treatment of anaemia	Simple transfusion; target hemoglobin level, 10 g/dl	Limited	Strong	Preoperative transfusion (if hemoglobin <8.5 g/dl)	Simple transfusion, performed once; target hemoglobin level, 10 g/dl		Strong	<b>Ongoing care</b>				Primary stroke prevention	Target HbS, <30%; transfusions every 3-4 wk	Indefinite	Strong	Secondary stroke prevention	Target HbS, <30% or <50%; transfusions every 3-6 wk	Indefinite	Moderate	Prevention of additional silent cerebral infarctions	Target HbS, <30%; transfusions every 3-6 wk	Indefinite	Moderate	<b>Hydroxyurea</b>				Universal use	20-33 mg/kg/day	Indefinite	Moderate	Prevention of acute complications	15-33 mg/kg/day	Indefinite	Strong	Primary stroke prevention	15-33 mg/kg/day	Indefinite	Strong
Treatment Approach	Dose and Frequency	Duration	Recommendation																																																																										
<b>Prevention of infection</b>																																																																													
Penicillin V	625-250 mg, twice daily	At least until 3 yr of age	Strong																																																																										
<b>Pneumococcal vaccines</b>																																																																													
	Every 5 yr, starting at 2 yr of age	Lifelong	Strong																																																																										
<b>Malarial prophylaxis when appropriate</b>																																																																													
	Daily (e.g., primaquine), weekly (e.g., pyrimethamine), or intermittent (e.g., mefloquine-artesunate or sulfadoxine-pyrimethamine plus urodoquine)	Lifelong (in malarious area)	Strong																																																																										
<b>Blood transfusion</b>																																																																													
<b>Acute care</b>																																																																													
Treatment of anaemia	Simple transfusion; target hemoglobin level, 10 g/dl	Limited	Strong																																																																										
Preoperative transfusion (if hemoglobin <8.5 g/dl)	Simple transfusion, performed once; target hemoglobin level, 10 g/dl		Strong																																																																										
<b>Ongoing care</b>																																																																													
Primary stroke prevention	Target HbS, <30%; transfusions every 3-4 wk	Indefinite	Strong																																																																										
Secondary stroke prevention	Target HbS, <30% or <50%; transfusions every 3-6 wk	Indefinite	Moderate																																																																										
Prevention of additional silent cerebral infarctions	Target HbS, <30%; transfusions every 3-6 wk	Indefinite	Moderate																																																																										
<b>Hydroxyurea</b>																																																																													
Universal use	20-33 mg/kg/day	Indefinite	Moderate																																																																										
Prevention of acute complications	15-33 mg/kg/day	Indefinite	Strong																																																																										
Primary stroke prevention	15-33 mg/kg/day	Indefinite	Strong																																																																										

Table from Piel et al. 2017.  
Frédéric B. Piel, Ph.D., Martin H. Steinberg, M.D., David C. Rees, F.R.C.P.C.H. (2017) Sickle Cell Disease, N Engl J Med. 376:1561-73.

"Treatment

SCD patients identified in Alberta are treated with penicillin prophylaxis, as well as vaccination against encapsulated bacteria (with the pneumococcal conjugate and polysaccharide, meningococcal and Haemophilus influenzae type b vaccines) (EAG members, personal communication, 2015). Parental education and comprehensive follow-up and management are also provided, and the costs of vaccinations are covered by the government. The clinical guidelines for treatment are described below.

In addition, all SCD patients in Alberta are offered hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), if a sibling match is available. Alberta offers a reduced intensity conditioning regimen, which has fewer side effects than traditional HSCT (EAG members, personal communication, 2015). In addition, Alberta is one of the top ten jurisdictions for the number of SCD-related HSCTs performed. HSCTs are performed."

[Institute of Health Economics. Edmonton, Alberta, Canada: Institute of Health Economics (IHE); 2016 Mar. Alberta STE Report No. 2016-03. Newborn Blood Spot Screening for Galactosemia, Tyrosinemia Type I, Homocystinuria, Sickle Cell Anemia, Sickle Cell/Beta-Thalassemia, Sickle Cell/Hemoglobin C Disease and Severe Combined Immunodeficiency: Costs and Cost Analysis [Internet].]

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**9. Vorgehen bei auffälligem Screening-Ergebnis: Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination zum eindeutigen Nachweis (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
Firma Bio-Rad	HPLC (High Performance Liquid Chromatographie) Angaben für Variant™ Firma Bio-Rad: Analytische Sensitivität: 1% (Peakerkennung)* Spezifität: 99,8%(für HbF, A, E, D, S, C) Negativer prädiktiver Wert: 100% Positiver Prädiktiver Wert: 99,8% Reproduzierbarkeit: siehe Anlage (IFU) *Bitte beachten Sie den Anhang zur entsprechenden Email. (siehe III. Anhang)
Frau Dr. Dickerhoff	Bei positivem Screening muß durch eine zweite Methode das Ergebnis überprüft werden. Die Wahl der Methoden treffen Labor-Experten.
INSTAND e.V.	Die Bestätigungsdiagnostik umfasst die Untersuchung des Blutbildes, der Hämoglobin (Hb)-Analyse und die molekulargenetische Sicherung des Befundes im Sinne einer Stufendiagnostik. Die analytischen Verfahren der Hämoglobin-Analyse (sog. Hb-Kapillarelektrophorese (CE), Hb-HPLC, Hb-klassische Elektrophorese u.a.) sind in zahlreichen Laboren in Deutschland gut etabliert. Es steht geeignetes Kontrollmaterial für die interne Qualitätskontrolle zur Verfügung. Durchgängig sind für die CE und die HPLC eine hohe Präzision und Reproduzierbarkeit beschrieben worden. Die Besonderheiten bei der Interpretation der Hb-Analyse Neugeborener müssen beachtet werden. Das Labor, welches Bestätigungsdiagnostik durchführt, sollte neben einer entsprechenden Ausstattung auch an den Programmen der externen Qualitätssicherung (Ringversuche) teilnehmen. Die externe Qualitätssicherung der Hb-Analyse erfolgt durch den von der BÄK beauftragten Ringversuchsorganisation INSTAND e.V.: Ringversuch Nr. 210, primär für die Untersuchung von Kindern jenseits der Neugeborenenperiode und Erwachsener. Eine externe Qualitätssicherung für die Untersuchung Neugeborener kann ohne weiteres als elektronischer und/oder analytischer Ringversuch erweitert werden. Die Qualitätssicherung der molekulargenetischen Untersuchung der Hämoglobinopathien erfolgt derzeit durch INSTAND e.V., Ringversuch Nr. 794.
DGKJ und GPOH	Siehe auch Antwort 6.) Die Abklärungsdiagnostik wird mit einer neuen Blutprobe und im Idealfall mit einer anderen Methodik durchgeführt als das Screening (zum Beispiel HPLC zur Abklärungsdiagnostik, falls das Screening mit Kapillarelektrophorese durchgeführt wurde und umgekehrt). Besteht mit der biophysikalischen Hb-Trennungsmethode der Verdacht auf eine SCD, sollte eine molekulargenetische Untersuchung zur Diagnosesicherung und zur Klärung des Genotyps angeschlossen werden. In der Kombination sind dann bei korrekter Ausführung weder falsch-negative, noch falsch-positive Ergebnisse zu erwarten.
DGKL	Die Bestätigungsdiagnostik umfasst die Untersuchung des Blutbildes, der Hämoglobin (Hb)-Analyse und die molekulargenetische Sicherung des Befundes im Sinne einer Stufendiagnostik. Die analytischen Verfahren der Hämoglobin-Analyse (sog. Hb-Kapillarelektrophorese (CE), Hb-HPLC, Hb-klassische Elektrophorese u.a.) sind in zahlreichen Laboren in Deutschland gut etabliert. Es steht geeignetes Kontrollmaterial für die interne Qualitätskontrolle zur Verfügung. Durchgängig sind für die CE und die HPLC eine hohe Präzision und Reproduzierbarkeit beschrieben



Einschätzer zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellanämie bei Neugeborenen

Einschätzer(r)	Antwort																																						
	<p>wirden. Die Besonderheiten bei der Interpretation der Hb-Analyse Neugeborener müssen beachtet werden. Das Labor, welches Bestätigungsdiagnostik durchführt, sollte neben einer entsprechenden Ausstattung auch an den Programmen der externen Qualitätssicherung (Ringversuche) teilnehmen. Die externe Qualitätssicherung der Hb-Analyse erfolgt durch den von der BÄK beauftragten Ringversuchsorganisation INSTAND e.V. Ringversuch Nr. 210, primär für die Untersuchung von Kindern jenseits der Neugeborenenperiode und Erwachsener. Eine externe Qualitätssicherung für die Untersuchung Neugeborener kann als elektronischer und/oder analytischer Ringversuch erweitert werden. Die Qualitätssicherung der molekular-genetischen Untersuchung der Hämoglobinopathien erfolgt derzeit durch INSTAND e.V., Ringversuch Nr. 794.</p>																																						
GfH	Ad 9 und 10: Siehe Ablehnung des Neugeborenencreenings wie unter Ad 1 ausgeführt.																																						
Sebia GmbH	Nach der Diagnose sollte wie in Frankreich eine Beratung zwischen den Eltern des Neugeborenen und einem Facharzt erfolgen. Während dieser Konsultation erklärt der Arzt den Eltern, dass ihr Kind einen positiven Screeningbefund hat, erklärt die Pathophysiologie der Krankheit und veranlasst die Konfirmationsdiagnostik (andere Methode als die Screeningmethode). Zusätzlich kann er eine Untersuchung der Eltern vorschlagen, eine Familienbefragung empfehlen und bei Bedarf ein Screening der Geschwister.																																						
PerkinElmer	<p>9. Procedure in the case of a conspicuous screening result: Which diagnostic procedures are suitable alone or in combination for clear detection (diagnosis of abnormal children)? Please provide as detailed as possible the reliability, sensitivity and specificity, positive and negative predictive values and reproducibility of the screening tests recommended by you.</p> <p><b>PERFORMANCE CHARACTERISTICS</b></p> <p>This testing system is used specifically to detect hemoglobin variants and hemoglobinopathies in whole blood, dried blood spots (DBS) or cord blood. The significance of the location and intensity of a specific band is relative to all other bands visualized.</p> <p><b>Sensitivity:</b> This assay can detect as little as 0.4 µg of hemoglobin per focused band when using the JB-2 Staining System as directed. This is less than 1 % of the approximate 50 µg of hemoglobin applied to the gel. For 4.7 mm (3/16") paper disks and with unstained gel, the assay can detect as little as 1.6 µg of hemoglobin per focused band. This is less than 1 % of the total amount applied to the gel.</p> <p><b>Method comparison:</b> The RESOLVE Hemoglobin system was compared to HPLC method 1<sup>2</sup> and HPLC method 2<sup>3</sup> in three separate studies. Specimens studied (either retrospective or routine DBS specimens) included ~60 % normals (FA), ~20 % any hemoglobin combinations having Hb S and ~20 % hemoglobin combinations having other Hb variants such as Hb C, Hb D, Hb E, Hb G-Philadelphia, α-thalassemia and β-thalassemia. These results are shown in the table below:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Number of specimens</th> <th>HPLC method</th> <th>Agreement-%</th> <th>95 % lower CL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Study 1</td> <td>650</td> <td>1</td> <td>99.8</td> <td>99.2</td> </tr> <tr> <td>Study 2</td> <td>837</td> <td>2</td> <td>97.7</td> <td>96.7</td> </tr> <tr> <td>Study 3</td> <td>1031</td> <td>1</td> <td>99.1</td> <td>98.4</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Precision:</b> The variation of the RESOLVE Hemoglobin system was estimated by measuring the distance of certain Hb bands of FASC controls used in the comparison studies. The analysis of variance approach was used to calculate the following variations:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Number of specimens</th> <th>Average distance (mm)</th> <th>Within-gel precision (CV%)</th> <th>Between-gel precision (CV%)</th> <th>Total precision within laboratory (CV%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hb A<sub>1c</sub> vs. Hb C</td> <td>216</td> <td>17.6</td> <td>2.2</td> <td>1.8</td> <td>2.8</td> </tr> <tr> <td>Hb A vs. Hb F</td> <td>223</td> <td>2.1</td> <td>3.3</td> <td>2.3</td> <td>4.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>[FR-9120/FR-9360/FR-9400 RESOLVE™ Hemoglobin Kit insert (13905253-14)]</p>		Number of specimens	HPLC method	Agreement-%	95 % lower CL	Study 1	650	1	99.8	99.2	Study 2	837	2	97.7	96.7	Study 3	1031	1	99.1	98.4		Number of specimens	Average distance (mm)	Within-gel precision (CV%)	Between-gel precision (CV%)	Total precision within laboratory (CV%)	Hb A <sub>1c</sub> vs. Hb C	216	17.6	2.2	1.8	2.8	Hb A vs. Hb F	223	2.1	3.3	2.3	4.4
	Number of specimens	HPLC method	Agreement-%	95 % lower CL																																			
Study 1	650	1	99.8	99.2																																			
Study 2	837	2	97.7	96.7																																			
Study 3	1031	1	99.1	98.4																																			
	Number of specimens	Average distance (mm)	Within-gel precision (CV%)	Between-gel precision (CV%)	Total precision within laboratory (CV%)																																		
Hb A <sub>1c</sub> vs. Hb C	216	17.6	2.2	1.8	2.8																																		
Hb A vs. Hb F	223	2.1	3.3	2.3	4.4																																		

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort						
	<p><b>Appendix 1: State 4 Hb Screening Algorithm</b></p> <p><a href="https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs_hemoglobinopathytesting_122015.pdf">https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs_hemoglobinopathytesting_122015.pdf</a></p> <p>Figure S.B.4: Sickle cell disease Alberta care pathway</p> <p>Institute of Health Economics, Edmonton, Alberta, Canada: Institute of Health Economics (IHE); 2016 Mar. Alberta STE Report No. 2016-03. Newborn Blood Spot Screening for Galactosemia, Tyrosinemia Type I, Homocystinuria, Sickle Cell Anemia, Sickle Cell/Beta-Thalassemia, Sickle Cell/Hemoglobin C Disease and Severe Combined Immunodeficiency: Costs and Cost Analysis [Internet].</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Condition</th> <th>Parameter</th> <th>Value</th> <th>Low limit</th> <th>High limit</th> <th>Source</th> </tr> </thead> </table>	Condition	Parameter	Value	Low limit	High limit	Source
Condition	Parameter	Value	Low limit	High limit	Source		

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzer(r)	Antwort																															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">With screening and early detection</th> <th rowspan="2">Panepinto 2000<sup>20</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>incidence of sepsis†</td> <td>1.59%</td> <td>1.27%</td> <td>1.51%</td> </tr> <tr> <td>Mortality rate, sepsis†</td> <td>15.30%</td> <td>14.64%</td> <td>21.95%</td> </tr> <tr> <th colspan="4">Without screening and delayed detection</th> <th rowspan="2">Panepinto 2000<sup>20</sup></th> </tr> <tr> <td>incidence of sepsis†</td> <td>9.89%</td> <td>7.91%</td> <td>11.87%</td> </tr> <tr> <td>Mortality rate, sepsis†</td> <td>27.00%</td> <td>21.60%</td> <td>32.40%</td> </tr> <tr> <td>Time elapsed before diagnosed</td> <td>24 months</td> <td></td> <td></td> <td>Assumption, based on EAG members, personal communication, 2015</td> </tr> </tbody> </table>	With screening and early detection				Panepinto 2000 <sup>20</sup>	incidence of sepsis†	1.59%	1.27%	1.51%	Mortality rate, sepsis†	15.30%	14.64%	21.95%	Without screening and delayed detection				Panepinto 2000 <sup>20</sup>	incidence of sepsis†	9.89%	7.91%	11.87%	Mortality rate, sepsis†	27.00%	21.60%	32.40%	Time elapsed before diagnosed	24 months			Assumption, based on EAG members, personal communication, 2015
	With screening and early detection				Panepinto 2000 <sup>20</sup>																											
	incidence of sepsis†	1.59%	1.27%	1.51%																												
	Mortality rate, sepsis†	15.30%	14.64%	21.95%																												
	Without screening and delayed detection				Panepinto 2000 <sup>20</sup>																											
	incidence of sepsis†	9.89%	7.91%	11.87%																												
	Mortality rate, sepsis†	27.00%	21.60%	32.40%																												
Time elapsed before diagnosed	24 months			Assumption, based on EAG members, personal communication, 2015																												
<p>Institute of Health Economics, Edmonton, Alberta, Canada; Institute of Health Economics (IHE); 2016 Mar. Alberta STE Report No. 2016-03. Newborn Blood Spot Screening for Galactosemia, Tyrosinemia Type I, Homocystinuria, Sickle Cell Anemia, Sickle Cell/Beta-Thalassemia, Sickle Cell/Hemoglobin C Disease and Severe Combined Immunodeficiency: Costs and Cost Analysis [Internet].</p>																																

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

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

Einschätzende(r)	Antwort
Firma Bio-Rad	CE und IVD zertifiziert, FDA zugelassen (510k)
INSTAND e.V.	Siehe 9.
DGKJ und GPOH	Ja, die diagnostischen Verfahren sind alle standardisiert. Als Goldstandard gilt aktuell noch die HPLC. Der Trend geht allerdings im Moment in Richtung der Tandemmassenspektrometrie, die scheinbar ein gleichwertiges Verfahren zur HPLC ist und langfristig möglicherweise etwas kostengünstiger sein könnte.
DGKL	Siehe 9.
Sebia GmbH	Alle gängigen kommerziellen Trennmethoden, die in der Lage sind die Sichelzellerkrankheit zu melden, sind CE-gekennzeichnet. Eine Methode, die es nicht erkennen kann, wird den Schritt der CE-Kennzeichnung nicht bestehen.
PerkinElmer	11. Are these diagnostic procedures standardized and what is currently the gold standard? „Currently, the majority of hemoglobinopathy screening programs use a combination of isoelectric focusing (IEF) and high performance liquid chromatography (HPLC) as primary screening methods (Table 1). Many programs use second complimentary electrophoretic technique, HPLC, immunologic tests or DNA-based assays to confirm specimens with abnormal screening results. 13 See Table 1 for a distribution of laboratories versus methods utilized. Most of the current screening methodologies are sensitive and specific in detecting high risk infants; however, each method has its own unique limitations.“ „Screening programs using any of the screening methods must maintain high quality results to ensure accurate interpretation of the phenotypes for immediate initiation of supportive care for infants affected with hemoglobinopathies“ <a href="https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs_hemoglobinopathytesting_122015.pdf">https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs_hemoglobinopathytesting_122015.pdf</a>

**11. Gibt es derzeit in Deutschland laufende Studien zum Screening auf Sichelzellerkrankheit?**

Einschätzende(r)	Antwort
INSTAND e.V.	Ja, Aktuell gibt es noch zwei laufende Studien im Screeninglabor Berlin und im EU-Projekt Rare Screen (Universität Greifswald, Stettin (PL), Berliner Charité).
DGKJ und GPOH	Aktuell gibt es noch eine laufende Studie an der Berliner Charité (Studienleiter: S. Lobitz, Köln). Am UKE in Hamburg befindet sich eine Folgestudie zu Grosse, R., <i>Pediatr. Blood Cancer</i> . 2016 Jan;63(1):168-70. doi: 10.1002/pbc.25706. in Planung.
DGKL	Ja, Aktuell gibt es noch zwei laufende Studien im Screeninglabor Berlin und im EU-Projekt Rare Screen (Universität Greifswald, Stettin (PL), Berliner Charité).
GfH	nicht bekannt
PerkinElmer	11. Are there any ongoing studies on sickle cell disease screening in Germany? N/A

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**E Outcomes**

**12. Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren (z. B. auch Angaben zur Lebensqualität)?**

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Dr. Dickerhoff	Verbesserung der Lebenserwartung und Lebensqualität. s. Literatur unter Punkt 5
INSTAND e.V.	Hier verweisen wir auf die einschlägigen Stellungnahmen der klinischen Fachgesellschaften und Organisationen.
DGKJ und GPOH	Durch das Neugeborenencreening kann die Häufigkeit schwerer Infektionen durch Penicillinprophylaxe und Impfungen reduziert werden. Eltern können angeleitet werden, die Symptome einer akuten Verschlechterung der Anämie zu erkennen. Insbesondere eine Milzsequestration kann selbst durch die Eltern diagnostiziert werden, wenn diese zuvor in der Technik der Milzpalpation geschult worden sind. Durch eine Reduktion dieser beiden Komplikationen (Infektion und akute Anämie) lassen sich Morbidität und Mortalität reduzieren. Durch diese Effekte und durch die Reduktion der Anzahl und Dauer stationärer Aufenthalte verbessert sich die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Familien. Mittelfristig ist dann der Mehrzahl der Patienten ein eigenständiges und selbstbestimmtes Leben auch im Erwachsenenalter möglich.
DGKL	Hier verweisen wir auf die einschlägigen Stellungnahmen der klinischen Fachgesellschaften und Organisationen.
GfH	Ad 12 und 13: Aus dem vorgeschlagenen Heterozygotenscreening der Risikogruppen resultiert eine gezielte Einschätzung des genetischen Risikos für eine Hämoglobinopathie beim gewünschten Kind.
Sebia GmbH	Nutzen und Wirksamkeit wurden nach unserem Dafürhalten ausreichend in der Anlage der KBV dargestellt.
PerkinElmer	10. What benefit does the proposed measure provide for which target group and how can this benefit be quantified (eg also quality of life information)? "Children with sickle cell disease (SCD) benefit from newborn screening, because life-threatening complications can be prevented by pre-symptomatic diagnosis." (Kunz et al. 2016) Kunz, J.B., Awad, S., Happich, M., Muckenthaler, L., Lindner, M., Gramer, G., Okun, J.G., Hoffman, G.F., Bruckner, T., Muckenthaler M.U., Kulozik, A.E. (2016) Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening. Ann Hematol. 85:397-402

**13. Wie beurteilen Sie deren Wirksamkeit im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (z.B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?**

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Dr. Dickerhoff	In allen unseren Nachbarländern (England, Frankreich, Belgien, Niederlande) ist das NN-Screening auf Sichelzellerkrankheiten längst eingeführt. Es gehört zum Standard der Betreuung von Sichelzellerpatienten.
DGKJ und GPOH	Siehe 12.

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
PerkinElmer	<p>11. How do you assess their effectiveness with regard to patient-relevant outcomes (eg, mortality, morbidity, quality of life)?</p> <p>„Numerous studies provide clear evidence that life-threatening early complications of SCD (e.g., sepsis, splenic sequestration crisis, etc.) can be largely avoided if the diagnosis is made early, that is, if possible in the first three to six months of life. Simple but very effective prophylactic measures (e.g., vaccination, penicillin prophylaxis, etc.) can then be initiated sufficiently early. This can considerably reduce morbidity and mortality“ (Frömmel et al. 2014)</p> <p>Frömmel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S (2014). Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants. Biomed Res Int. 2014.695828.</p>

**F Wirtschaftlichkeit**

**14. Wie hoch sind die Kosten eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit pro Untersuchung differenziert nach Untersuchungsverfahren?**

Einschätzende(r)	Antwort
Firma Bio-Rad	Variant™: Vollautomatisiertes System, wenig Personalbindung, Proben können über Nacht gemessen werden, Anschaffungs- und Servicekosten verhältnismäßig niedrig
INSTAND e.V.	Bei den Kosten der Messmethoden (HPLC, CE, MS/MS) ist von ca. 3 EUR pro Probe auszugehen. Es sind zusätzliche Kosten für Personal und Investitionskosten zu berücksichtigen.
DGKJ und GPOH	Die Kosten liegen bei allen drei gängigen Messmethoden (HPLC, CE, MS/MS) in einer Größenordnung von 4 EUR pro Probe. Sie sind u.a. abhängig von der Größe des Screeninglabors, Auslastung des Messgerätes und der Möglichkeit, Personal in Leerlaufzeiten anderweitig einzusetzen. Hinzu kommt der Personalaufwand für die Aufklärung der Eltern, die nach dem Gendiagnostikgesetz durch einen Arzt durchgeführt werden muss.
DGKL	Bei den Kosten der Messmethoden (HPLC, CE, MS/MS) ist von ungefähr 3 EUR pro Probe auszugehen, zuzüglich zusätzlicher Investitionskosten und Personalkosten, je nach Größe und Ausstattung der durchführenden Labore.
GfH	Ad 14 und 15: siehe Ablehnung des Neugeborenencreenings wie unter Ad 1 ausgeführt.
Sebia GmbH	Die Kosten des Screenings mittels Kapillarzonelektrophorese hängen von den Analysezahlen und den daraus resultierenden Serien und Seringrößen ab. Bei 50.000 Analysen pro Jahr und sechs Analyseserien pro Woche ergibt sich für die benötigten Kapillarelektrophoresereagenzien ein ca. Testpreis von 1,44 € (netto).
PerkinElmer	<p>12. What is the cost of a screening for sickle cell disease per examination differentiated by examination procedure?</p> <p>*It is clear that the costs per sample (1.44 EUR) in the context of our pilot study will not be comparable with the expenses in the context of a national screening program. While the costs for consumables, and so forth, would probably be a little lower on account of the substantially higher patient numbers, there would be considerable additional expenses for administrative purposes such as quality assurance. Further additional costs would arise for staff training and for the entire</p>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>infrastructure, which has to be made available around the actual testing." (Frömmel et al. 2014)</p> <p>Frömmel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S.(2014). Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants. Biomed Res Int. 2014:695828.</p>

**15. Liegen Ihnen Kosten-Nutzen-Analysen vor?**

Einschätzende(r)	Antwort																						
INSTAND e.V.	Aus Deutschland liegen bisher keine Kosten-Nutzen-Analysen vor. Einige wenige wurden aus anderen Ländern mit sehr unterschiedlichen Gesundheitssystemen publiziert.																						
DGKJ und GPOH	Aus Deutschland gibt es keine Kosten-Nutzen-Analysen, aus anderen Ländern nur wenige <sup>29-40</sup> . Insbesondere Hospitalisierungen und Bakteriämien lassen sich durch ein Screening reduzieren. In Toronto wurden 15%, in Irland 25% aller klinisch diagnostizierten Patienten mit schweren, potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen auffällig <sup>1,41</sup> .																						
DGKL	Aus Deutschland liegen bisher keine Kosten-Nutzen-Analysen vor. Einige wenige wurden aus anderen Ländern mit sehr unterschiedlichen Gesundheitssystemen publiziert.																						
Sebia GmbH	Kosten-Nutzen-Analysen zu unserem Test liegen uns nicht vor.																						
PerkinElmer	<p>13.Do you have cost-benefit analyzes?</p> <p><b>Table E.2: Cost inputs (in 2015 CAN\$)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Disease</th> <th>Cost description</th> <th>Cost (\$)</th> <th>Source</th> <th>Note/Assumption</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">All conditions</td> <td colspan="4">Screen</td> </tr> <tr> <td>Incremental cost of adding GALT to current program</td> <td>10.18</td> <td rowspan="5">Laboratory Services (AHS)</td> <td rowspan="5">Inclusive of equipment, labour and supplies</td> </tr> <tr> <td>Incremental cost of adding TYRI to current program</td> <td>6.47</td> </tr> <tr> <td>Incremental cost of adding HCY to current program</td> <td>0.21</td> </tr> <tr> <td>Incremental cost of adding SCD to current program</td> <td>10.13</td> </tr> <tr> <td>Incremental cost of adding SCID to current program</td> <td>15.02</td> </tr> </tbody> </table>	Disease	Cost description	Cost (\$)	Source	Note/Assumption	All conditions	Screen				Incremental cost of adding GALT to current program	10.18	Laboratory Services (AHS)	Inclusive of equipment, labour and supplies	Incremental cost of adding TYRI to current program	6.47	Incremental cost of adding HCY to current program	0.21	Incremental cost of adding SCD to current program	10.13	Incremental cost of adding SCID to current program	15.02
Disease	Cost description	Cost (\$)	Source	Note/Assumption																			
All conditions	Screen																						
	Incremental cost of adding GALT to current program	10.18	Laboratory Services (AHS)	Inclusive of equipment, labour and supplies																			
	Incremental cost of adding TYRI to current program	6.47																					
	Incremental cost of adding HCY to current program	0.21																					
	Incremental cost of adding SCD to current program	10.13																					
Incremental cost of adding SCID to current program	15.02																						

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort																																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">SCO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>Confirmatory testing</b></td> </tr> <tr> <td>Follow-up testing (HPLC + CBC) and genetic confirmation</td> <td>1,330.00</td> <td>Laboratory Services (AHS)</td> <td>Assume 1% of screen-positive patients receive test</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Treatment for sequelae</b></td> </tr> <tr> <td>Hospitalization, newborn sepsis, yearly</td> <td>10,563.30</td> <td>ICDA</td> <td>Physician cost is assumed to be same as that of follow-up physician consultation</td> </tr> <tr> <td>Oral amoxicillin, yearly</td> <td>337.63</td> <td>Alberta Drug Benefit</td> <td>Amoxicillin, DilePH 02036347, 125 mg, unit cost \$0.4625, 125 mg twice daily</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Condition management</b></td> </tr> <tr> <td>Initial physician consultation, per visit</td> <td>346.00</td> <td>Schedule of Medical Benefits</td> <td>1.5 hours per visit</td> </tr> <tr> <td>Follow-up physician consultation, per visit</td> <td>123.60</td> <td>Schedule of Medical Benefits</td> <td>Every 3 months less than 1 year of age and every 6 months afterwards</td> </tr> <tr> <td>Genetic counseling, one time</td> <td>163.92</td> <td>ALIS, Expert Advisory Group</td> <td>4 hours, wage \$40.98 per hour</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>Follow-up evaluation</b></td> </tr> <tr> <td>Transcranial ultrasound, per test</td> <td>325.18</td> <td>Schedule of Medical Benefits</td> <td>Once per year</td> </tr> <tr> <td>CBC, per test</td> <td>17.84</td> <td>Schedule of Medical Benefits</td> <td>Every 3 months less than 1 year of age and every 6 months afterwards</td> </tr> </tbody> </table> <p>Institute of Health Economics, Edmonton, Alberta, Canada: Institute of Health Economics (IHE), 2016 Mar. Alberta STE Report No. 2016-03. Newborn Blood Spot Screening for Galactosemia, Tyrosinemia Type I, Homocystinuria, Sickle Cell Anemia, Sickle Cell/Beta-Thalassemia, Sickle Cell/Hemoglobin C Disease and Severe Combined Immunodeficiency: Costs and Cost Analysis [Internet].</p> <p>"More than 500 children with sickle cell anemia (SCA) die every single day because of lack of access to early diagnosis and associated treatment, yet SCA remains an invisible global health problem." (McGann PT. 2016)</p> <p>"SCA is a significant and underrecognized global health problem, and with new SDG efforts focused on ending preventable deaths of newborns and children &lt;5 years of age, it is essential to specifically include SCA in that effort. With increased availability of POC diagnostics and inexpensive and highly effective treatments, such as hydroxyurea, simple efforts can result in millions of lives saved." (McGann PT. 2016)</p> <p>McGann PT. (2016) Time to Invest in Sickle Cell Anemia as a Global Health Priority. Pediatrics. 137.</p> <p>"Based upon the costs of screening 36 453 infants and treating the 236 infants with SCA followed after NBS in the pilot project, NBS and treatment program is projected to result in the gain of 452-1105 HLYs, depending upon the discounting rate and survival assumptions used. The corresponding estimated cost per HLY gained is \$1380-\$3565, less than the gross domestic product per capita in Angola." (McGann PT. et al. 2015)</p> <p>McGann PT, Grosse SD, Santos B, de Oliveira V, Bernardino L, Kassebaum NJ, Ware RE, Airewele GE. (2015) A Cost-Effectiveness Analysis of a Pilot Neonatal Screening Program for Sickle Cell Anemia in the Republic of Angola. J Pediatr. 2015 167:1314-9.</p>	SCO				<b>Confirmatory testing</b>				Follow-up testing (HPLC + CBC) and genetic confirmation	1,330.00	Laboratory Services (AHS)	Assume 1% of screen-positive patients receive test	<b>Treatment for sequelae</b>				Hospitalization, newborn sepsis, yearly	10,563.30	ICDA	Physician cost is assumed to be same as that of follow-up physician consultation	Oral amoxicillin, yearly	337.63	Alberta Drug Benefit	Amoxicillin, DilePH 02036347, 125 mg, unit cost \$0.4625, 125 mg twice daily	<b>Condition management</b>				Initial physician consultation, per visit	346.00	Schedule of Medical Benefits	1.5 hours per visit	Follow-up physician consultation, per visit	123.60	Schedule of Medical Benefits	Every 3 months less than 1 year of age and every 6 months afterwards	Genetic counseling, one time	163.92	ALIS, Expert Advisory Group	4 hours, wage \$40.98 per hour	<b>Follow-up evaluation</b>				Transcranial ultrasound, per test	325.18	Schedule of Medical Benefits	Once per year	CBC, per test	17.84	Schedule of Medical Benefits	Every 3 months less than 1 year of age and every 6 months afterwards
SCO																																																					
<b>Confirmatory testing</b>																																																					
Follow-up testing (HPLC + CBC) and genetic confirmation	1,330.00	Laboratory Services (AHS)	Assume 1% of screen-positive patients receive test																																																		
<b>Treatment for sequelae</b>																																																					
Hospitalization, newborn sepsis, yearly	10,563.30	ICDA	Physician cost is assumed to be same as that of follow-up physician consultation																																																		
Oral amoxicillin, yearly	337.63	Alberta Drug Benefit	Amoxicillin, DilePH 02036347, 125 mg, unit cost \$0.4625, 125 mg twice daily																																																		
<b>Condition management</b>																																																					
Initial physician consultation, per visit	346.00	Schedule of Medical Benefits	1.5 hours per visit																																																		
Follow-up physician consultation, per visit	123.60	Schedule of Medical Benefits	Every 3 months less than 1 year of age and every 6 months afterwards																																																		
Genetic counseling, one time	163.92	ALIS, Expert Advisory Group	4 hours, wage \$40.98 per hour																																																		
<b>Follow-up evaluation</b>																																																					
Transcranial ultrasound, per test	325.18	Schedule of Medical Benefits	Once per year																																																		
CBC, per test	17.84	Schedule of Medical Benefits	Every 3 months less than 1 year of age and every 6 months afterwards																																																		



Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**G QS-Maßnahmen**

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

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Dr. Dickerhoff	Nein. Von den 60 der GPOH angeschlossenen Kliniken haben nur einige wenige Erfahrung mit der Behandlung von Sichelzellerpatienten. Das Vorhandensein einer hämato-onkologische Abteilung bedeutet nicht, dass es dort Expertise gibt für die Behandlung von Sichelzellerpatienten. Da die Sichelzellerkrankheit außerordentlich komplex ist und alle Organsysteme betrifft, fehlt vielen Kliniken die Erfahrung mit seltenen Komplikationen.
INSTAND e.V.	Die analytischen Verfahren der Hämoglobin-Analyse (sog. Hb-Kapillarelektrophorese, Hb-HPLC, Hb-klassische Elektrophorese u.a.) sind in zahlreichen Laboren in Deutschland gut etabliert. In Deutschland führen derzeit ca. 65 Labore die Hb-Analyse durch, und es gibt ca. 10 Labore, die die molekulargenetische Diagnostik mit unterschiedlicher methodischer Ausstattung anbieten. Eine Empfehlung zur Durchführung der molekulargenetischen Bestätigungsdiagnostik der Sichelzellerkrankheit ist vorbereitet.
DGKJ und GPOH	Ja. Die Abklärungsdiagnostik ist technisch simpel und wird inzwischen von fast allen klinisch-chemischen Laboratorien angeboten. Im Neugeborenen-Screening auffällige Kinder sollten zur Konfirmationsdiagnostik gleich an eine der 60 GPOH-Kliniken vermittelt werden, da nur sehr wenige falsch-positive Befunde zu erwarten sind und im wahrscheinlichen Fall einer Diagnosesicherung sofort eine hochspezialisierte hämatologische Betreuung eingeleitet werden kann.
DGKL	Die analytischen Verfahren der Hämoglobin-Analyse (sog. Hb-Kapillarelektrophorese, Hb-HPLC, Hb-klassische Elektrophorese u.a.) sind in zahlreichen Laboren in Deutschland gut etabliert. In Deutschland führen derzeit ca. 65 Labore die Hb-Analyse durch, und es gibt ca. 10 Labore, die die molekulargenetische Diagnostik mit unterschiedlicher methodischer Ausstattung anbieten.
GfH	Ad 16 bis 18: Siehe Ablehnung des Neugeborenen-Screenings wie unter Ad 1 ausgeführt.
Sebia GmbH	Die existierenden Screeninglabore und Screening-zentren in Deutschland sollten in der Lage sein die erforderliche Diagnostik durchzuführen. Keine Angabe bezüglich der Therapie möglich..
PerkinElmer	14.Are enough doctors and facilities available in Germany to carry out the screening, the necessary diagnosis and any necessary therapy? NA

**17. Welche Qualitätsvorgaben (z. B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation und Evaluation, Bewertung der Ergebnisqualität) halten Sie für ein Screening auf Sichelzellerkrankheit für erforderlich?**

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Dr. Dickerhoff	Ein rationales NN-Screening setzt voraus, dass die Proben alle in einem Labor untersucht und dass die Ergebnisse zentral erfaßt werden. Es ist unabdingbar, dass dem Kinderarzt des neu diagnostizierten Kindes mitgeteilt wird, wo für das Kind die nächste Anlaufstelle für eine umfassende Information der Eltern und eine

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	qualifizierte Betreuung ist.
INSTAND e.V.	Bei der personellen Ausstattung im Screening-Labor gelten dieselben Qualitätsvorgaben, wie für das bestehende Screening-Programm. Die Untersuchungen sollten von qualifizierten TA durchgeführt und von einem Naturwissenschaftler oder Mediziner überwacht werden. Wie im bestehenden NBS ist funktionierendes Tracking Voraussetzung, um nachzuhalten, ob Proben eingesandt wurden, ob und wie Ergebnisse kommuniziert wurden und ob die Eltern letztlich mit dem Kind zur diagnostischen Abklärung erschienen sind. Dokumentation und Evaluation sollten auch für die SCD als Teil des Neugeborenencreening in gleicher Weise erfolgen. Zu den unter 9 und10 beschriebenen existierenden Programmen der externen QS (Ringversuche) sollte für die Methodik des Neugeborenencreenings ein ähnliches Verfahren angeboten werden.
DGKJ und GPOH	Zur Qualitätssicherung sollten regelmäßig Ringversuche durchgeführt werden, in deren Rahmen insbesondere das Erkennen und Interpretieren schwieriger Hämoglobin-Muster geprüft werden sollte (SCD-S/beta(+)-Thalassämie, andere compound-heterozygote Genotypen). Für die personelle Ausstattung im Screening-Labor gelten keine besonderen Voraussetzungen im Vergleich zum restlichen Screening-Programm. Die Untersuchungen sollten von qualifizierten technischen Assistentin-nen/Assistenten durchgeführt und von einem Naturwissenschaftler oder Mediziner supervidiert werden. Ein funktionierendes Tracking ist essentiell, um nachzuhalten, ob Proben eingesandt wurden, ob und wie Ergebnisse kommuniziert wurden und ob die Eltern letztlich mit dem Kind zur diagnostischen Abklärung erschienen sind, so dass in allen Fällen eindeutig festgestellt werden kann, ob sich ein positives Screening in der Abklärungsdiagnostik bestätigt hat oder nicht. Für die Sicherstellung, dass auffällige Screeningbefunde abgeklärt werden (Vermeiden von <i>lost to follow-up</i> ), ist bei diesem Screening auf Grund der Zusammensetzung der Zielpopulation mit erheblich mehr Aufwand zu rechnen als bei den anderen Zielkrankheiten des Erweiterten Neugeborenencreenings <sup>42</sup> . Daher sollte die Einbindung eines Trackingzentrums bei der Implementierung vorgesehen werden. Zur Qualitätssicherung des Screenings auf Sichelzellerkrankheit sollte nach 3 Jahren eine Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität unter Einbindung des oben genannten Sichelzell-Registers vorgesehen werden.
DGKL	Für die personelle Ausstattung im Screening-Labor gelten keine besonderen Voraussetzungen im Vergleich zum restlichen Screening-Programm. Die Untersuchungen sollten von qualifizierten TA durchgeführt und von einem Naturwissenschaftler oder Mediziner überwacht werden. Wie im bestehenden NBS ist funktionierendes Tracking ist Voraussetzung, um nachzuhalten, ob Proben eingesandt wurden, ob und wie Ergebnisse kommuniziert wurden und ob die Eltern letztlich mit dem Kind zur diagnostischen Abklärung erschienen sind. Dokumentation und Evaluation sollten auch für die SCD als Teil des Neugeborenencreening erfolgen. Zu den unter 9 und10 beschriebenen existierenden Programmen der externen QS sollte für die Methodik des Neugeborenencreenings ein ähnliches Verfahren angeboten werden.
Sebia GmbH	Die in der RiliBÄK stehenden Qualitätsvorgaben für laboratoriumsmedizinische Untersuchungen sollten erfüllt sein. Apparativ sollte ein möglichst hoher Automatisierungsgrad gegeben sein.
PerkinElmer	15. Which quality requirements (eg technical / personnel / equipment, implementation, documentation and evaluation, evaluation of the quality of results) do you consider necessary for screening for sickle cell disease?

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>"The RESOLVE™ Systems Hemoglobin kit is designed to separate whole blood, cord blood or dried blood spot specimen for detection of normal and variant hemoglobins by isoelectric focusing.</p> <p>The kit is designed to be run on a flat-bed electrofocusing unit.</p> <p>This assay is intended for use as an aid in the diagnosis of neonatal and adult Hemoglobinopathies.</p> <p>Isoelectric focusing based method for hemoglobinopathies screening is costefficient, scalable and robust method for hemoglobinopathies screening.</p> <p>Test can be performed using the same dry blood spot as for other newborn screening diseases. The dry blood spot to be collected 2-5 days after the baby has been born."</p> <p>[FR-9120/FR-9360/FR-9400 RESOLVE™ Hemoglobin Kit insert (13905253-14)]</p>

**18. Wie sollte ein Screening organisiert sein (z.B. optimaler Testzeitpunkt, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?**

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Dr. Dickerhoff	<i>Siehe 17.</i>
INSTAND e.V.	Das Screening auf SCD soll in das existierende Neugeborenencreeningprogramm integriert werden. Die aktuellen Vorgaben an Testzeitpunkt, Gestationsalter und andere präanalytische Vorgaben sind dafür geeignet. Eine Diagnosesicherung sollte bis zum 3. Lebensmonat vorliegen, damit dann die therapeutischen Maßnahmen begonnen werden können.
DGKJ und GPOH	Das Screening auf SCD könnte in das existierende Neugeborenencreeningprogramm auf Mukoviszidose integriert werden. Die gültigen Vorgaben an Testzeitpunkt, Probenqualität u. ä. sind ausreichend. Die medikamentöse Therapie (Penicillinprophylaxe) soll zum Beginn des 3. Lebensmonats eingeleitet werden. In diesem Zeitfenster muss die Bestätigungsdiagnostik stattfinden. Impfungen sollen zum frühestmöglichen Termin erfolgen.
DGKL	Das Screening auf SCD soll in das existierende Neugeborenencreeningprogramm integriert werden. Die aktuellen Vorgaben an Testzeitpunkt, Gestationsalter und andere präanalytische Vorgaben sind dafür geeignet. Eine Diagnosesicherung sollte bis zum 3. Lebensmonat vorliegen, damit dann die therapeutischen Maßnahmen begonnen werden können.
Sebia GmbH	Das angestrebte Neugeborenencreening auf Sichelzellerkrankheit lässt sich gut in das „erweiterte Neugeborenen-Screening“ integrieren. Die Folge- bzw. Konfirmationsdiagnostik sollte vor dem Manifestwerden der Krankheit durchgeführt werden. Die Therapieeinleitung sollte entsprechend den Leitlinien nationaler und internationaler Fachgesellschaften erfolgen (z.B. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Thalassaemia International Federation).
PerkinElmer	<p>16.. How should a screening be organized (for example, optimal time for testing, follow-up diagnosis, therapy initiation)?</p> <p>„Once a variant hemoglobin is identified through screening, it should be confirmed by a secondary or alternate method. The American College of Medical Genetics has outlined the algorithm below specifically for Hb S screening and confirmation and subsequent actions for confirmed SCD and HbS trait.</p>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<div data-bbox="545 409 1197 855" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-bottom: 10px;"> </div> <p>„X. Follow-up                      The goal of short-term follow-up is to ensure that all who receive a valid screening test, and screen positive results, receive a definitive diagnosis in the most expedient manner possible and appropriate clinical management if confirmed.<sup>38</sup> The sequence of actions that must take place successfully to ensure achievement of this goal includes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Access to the newborn within days of birth or to non-newborns when possible;</li> <li>• Collection of adequate blood and prompt submission to the designated laboratory;</li> <li>• Performance of screening laboratory test;</li> <li>• Correct interpretation of screening test results;</li> <li>• Notification and dissemination of screening results to appropriate personnel required to facilitate achievement of the primary goal;</li> <li>• Referral to primary healthcare provider and/or specialist.</li> <li>• Initiation of penicillin prophylaxis for SCD or therapies for other hemoglobinopathies</li> <li>• Diagnostic testing to confirm screening test results; and,</li> <li>• Establishment of comprehensive care in a Medical Home.</li> </ul> <p>Follow-up for Hemoglobinopathies                      While follow-up of those with presumptive SCD has a clear purpose, the purpose of follow-up of those with other hemoglobinopathies is less clear but has the same potential problems. Successful implementation of follow-up involves the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Productive relationships between the screening laboratory and follow-up staff,</li> <li>• Selection and training of staff reporting results to the family, and</li> <li>• Processes or algorithms for follow-up.</li> </ul> <p>Relationships between laboratory and follow-up staff                      In some NBS programs the screening laboratory reports directly only to staff of the state NBS program to which all results are transmitted. In others, the laboratory also reports directly to the hospital of birth and to the listed primary healthcare provider for the baby. Since newborn screening for SCD is uniformly statemandated,</p>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>the state is responsible for implementation and monitoring of the screening program, or its contracted follow-up agency. Either entity should be the direct recipient and distributor of screening results. Increasingly, follow-up staff and healthcare providers have direct electronic access to the laboratory results held by the state. By whatever method of communication between laboratory and follow-up staff, two issues are important: first, no single screening test can establish with certainty the phenotype of all the common types of SCD and related conditions, and second staff at the laboratory and follow-up agency must be fully familiar with the nomenclature of Hb phenotypes reported by the lab and their clinical significance.</p> <p>Selection and training of staff reporting results to the family                      Reporting results for affected individuals and reporting about those with nondisease conditions should be fundamentally different. Two types of staff, one with a clinical background and the other with or without clinical background should be trained to report results. Training should equip both types of staff with basic knowledge about SCD and related thalassemia conditions, their variants and their inheritance patterns, and the difference between benign carrier states and clinically significant diseases.</p> <p>Hemoglobinopathies:                      Current Practices for Screening, Confirmation and Follow-up 29 Staff who are reporting results for affected individuals should be familiar with the clinical course of SCD in infants and young children, be able to answer basic questions about SCD or the suspected related disease, and be ready to provide reassurance and support for the family. If staff are not familiar with children with SCD, their training should include an internship at a Sickle Cell Center where they can observe children with SCD in both outpatient and inpatient settings. This will enhance and make more realistic the knowledge acquired through instruction, or reading and video learning materials. The purpose and value of counseling related to a baby with sickle cell trait or other clinically benign hemoglobin conditions or to a baby with no abnormal Hb on newborn screening is not always clear. Any family whose newborn is tested for any disorder deserves to receive results and have their implications explained. This could be done through staff at a primary health care facility or another agency contracted by the state. However, several programs imply, by design, that newborn screening opens a window for genetic education and counseling of the parents for future reproductive planning. Follow-up staff reporting newborn screening results must have some knowledge of the genetics of hemoglobin disorders.</p> <p>Process or algorithms for follow-up                      Affected individuals: Notification of a family about a (presumptive) serious health problem in an otherwise healthy appearing newborn is not a trivial task. Ideally, notification should be done in person or by live phone call. The initial conversation should be expected to raise anxiety, and cause disappointment and sadness at a time of joy; it may also stir anger or denial. The messenger should be someone familiar with the clinical course of SCD in infants, young children and adults, and be able to answer basic questions about SCD and ready to provide reassurance and support for the family.</p> <p>The processes and algorithms for notification and follow-up often place the primary care service as the medical home, presuming that staff is able to interpret screening results and take appropriate actions when a baby with a positive screen is</p>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>reported. Reporting individuals with abnormal screening results to a dedicated follow-up agency and/or sickle cell treatment center will increase the timeliness of appropriate care. In the best circumstances, each child with presumptive SCD should be assigned to one case manager who handles the baby from screening test results through establishment at the medical home and sickle cell treatment center, where available.</p> <p>Non-affected individuals: All parents should be informed about the results of newborn screening.</p> <p>Informing parents about results of newborn screening that carry no clinical significance should be handled with calmness and reassurance. Algorithms for reporting and following up babies with HbFA on screening should not classify them as "Normal" or "Within Normal Limits;" they should be reported as "No Abnormal Hb Found." While FA is the Hb phenotype of most babies with no hemoglobin disorder, babies with FA may be found later to have mild to severe beta or alpha thalassemia or transfusion-dependent thalassemia.</p> <p>"Trait Counseling" of parents of heterozygous babies has become an integral part of newborn screening programs for hemoglobin disorders. However, an FA baby may be born to parents who BOTH have sickle cell trait or, one may have sickle cell trait while the other is a carrier of another abnormal hemoglobin or beta thalassemia. Such parents can have a subsequent baby who has SS or another type of SCD.</p> <p>ASSOCIATION OF PUBLIC HEALTH LABORATORIES</p> <p>Follow up activities for adults who screen positive for a hemoglobinopathy trait: It is important to screen at risk individuals for hemoglobinopathies, who are at reproductive age and who may not have been screened at birth.</p> <p>Dissemination of information about the relevance of adult screening and participation in community outreach activities, such as community screenings and health fairs is very important for individuals who have not been previously tested.</p> <p>If an adult individual has a positive diagnosis for a hemoglobinopathy trait, proper follow-up should ensure the understanding of the trait condition, with full explanation of the results, education about the trait (including any possible complications or rare clinical manifestations), counseling and the offering of hemoglobinopathy testing for the partner, if the couple is contemplating having children. Counseling should include the probability of the couple having a child with a hemoglobinopathy in each pregnancy."</p> <p><a href="https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs_hemoglobinopathytesting_122015.pdf">https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs_hemoglobinopathytesting_122015.pdf</a></p>

**H Sonstige Aspekte**

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

Einschätzende(r)	Antwort
Frau Dr. Dickerhoff	Der vorliegende Antrag, der in Zusammenarbeit von Dr. Lobitz, Dr. Frömmel und Prof. Kohne, Experten auf dem Gebiet der Sichelzellerkrankheit, entstand, wurde am 11. Januar 2016 von Frau Prof. Dr. Kohne bei Frau Prof. Dr. Grüters-Kieslich eingereicht, ohne dass Detailfragen - z. B. wer ist für die Diagnosesicherung zuständig, wer ist Ansprechpartner für Kinderärzte) geklärt waren. Es ist nicht nachzuvollzie-

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>hen, dass Frau Grüters-Kieslich angibt, diesen Antrag erstellt zu haben.</p> <p>Im Antrag wird nicht darauf eingegangen, wo das Screening durchgeführt wird, wer die Sicherung der Diagnose übernimmt (wie viele "In der Hämoglobinopathie-Diagnostik ausgewiesene Speziallabore" gibt es in Deutschland? Ich kenne nur das Labor in Ulm), wo die zentrale Koordinationsstelle des Screenings ist und an wen und wie die Information des positiven Screenings weitergeleitet wird. Entscheidend für den Erfolg eines Screenings ist, dass die diagnostizierten Kinder fachgerecht betreut werden. Das ist flächendeckend in Deutschland zur Zeit nicht gewährleistet. Es gibt nicht an allen GOPH-angeschlossenen Kliniken mit hämato-onkologischer Abteilung Kollegen mit Sichelzell - Erfahrung. Vor allem verfügen die meisten deutschen Kinderkliniken nicht über hämato-onkologische Abteilungen und nur selten über fundiertes Wissen zur Sichelzell-krankheit. Im Antrag wird nicht klargestellt, wer Ansprechpartner ist für Kinderärzte, die vom positiven Ergebnis des Screenings ihrer Patienten erfahren. Ein Screening sollte auch begleitet werden von Informations-Broschüren (in den Sprachen der Betroffenen!), die zusätzlich zum Aufklärungsgespräch den Eltern mitgegeben werden. Davon ist im Antrag nicht die Rede.</p> <p>Ich befasse mich seit den 80er Jahren mit der Betreuung von Sichelzellpatienten in Deutschland und weiß aus dieser langjährigen Erfahrung wie schwierig die Arbeit mit Sichelzellpatienten und ihren Familien ist. Ein NN-Screening für Sichelzellkrankheiten ist dringend notwendig, sollten aber in einem Land wie Deutschland, in dem diese Erkrankungen von vielen Ärzten immer noch als exotisch betrachtet wird, und wo es reiner Zufall ist, ob Medizinstudenten im Studium etwas darüber erfahren, wesentlich besser strukturiert, präziser geplant und so vorbereitet werden, dass es auch personell durchführbar ist in allen Etappen.</p>
INSTAND e.V.	<p>Andere Länder haben bereits gut etablierte Neugeborenencreeningprogramme auf SCD (z.B. Vereinigtes Königreich, Frankreich, Niederlande, Spanien, regional in Belgien etc.). Die Erfahrungen aus diesen Programmen können bei der Entwicklung eines deutschen Neugeborenencreenings auf SCD helfen.</p>
DGKJ und GPOH	<p>Es ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der SCD (und den schweren kombinierten Immundefekten) um die ersten Erkrankungen im Screeningprogramm handeln würde, die nicht aus dem Bereich Stoffwechsel/Endokrinologie stammen. Daher ist eine besonders sorgfältige Schulung des aufklärenden Personals sinnvoll. Gynäkologen, Geburtshelfer und Allgemeinpädiater sollten daher in den Prozess der Entwicklung eines Neugeborenencreeningprogramms auf SCD eng eingebunden werden.</p> <p>Außerdem sollte beachtet werden, dass es in anderen Ländern bereits gut etablierte Neugeborenencreeningprogramme auf SCD (z.B. Vereinigtes Königreich, Frankreich, Niederlande, Spanien, regional in Belgien etc.) gibt. Die Erfahrungen aus diesen Programmen sollten bei der Entwicklung eines deutschen Neugeborenencreenings auf SCD beachtet werden.</p> <p>Zuletzt möchten wir auf ein Konsensusstatement zum Neugeborenencreening auf SCD hinweisen, das von einer europäischen Expertenkommission erarbeitet worden ist und das in Kürze im <i>British Journal of Haematology</i> publiziert werden wird. Das Manuskript kann von den federführenden Autoren dieser Stellungnahme bezogen werden<sup>43</sup>.</p>
DGKL	<p>Andere Länder haben bereits gut etablierte Neugeborenencreeningprogramme auf SCD (z.B. Vereinigtes Königreich, Frankreich, Niederlande, Spanien, regional in Belgien etc.). Die Erfahrungen aus diesen Programmen können bei der Entwick-</p>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Einschätzende(r)	Antwort
	lung eines deutschen Neugeborenen Screenings auf SCD helfen.
GfH	In Italien und Griechenland besteht u.E. eine hohe Wachsamkeit bezüglich Hämoglobinopathien. Für viele deutsche Ärzte sind die Krankheitsbilder noch nicht geläufig. Mit entsprechender Schulung von Hausärzten, Kinderärzten und Gynäkologen sollte die Risikogruppe frühzeitig dem empfohlenen kostengünstigen und umfassenden Untersuchungsverfahren zuzuführen sein.



Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**III Eingegangene Einschätzung ohne Nutzung des Fragebogens**

SAM Deutschland e.V. c/o Fotini Albrecht-Pappelweg 3b -22949 Ammersbek

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung



**SAM Deutschland e.V.**  
**Verein für seltene Anämien**  
**Hamburg/ Deutschland**  
[www.seltene-anaemien-deutschland.de](http://www.seltene-anaemien-deutschland.de)

Ammersbek, 29.07.2018

**Stellungnahme eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

Sehr geehrte Damen und Herren,

Bezüglich des Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen, möchten wir folgende Stellungnahme abgeben:

Die Erfahrungen zeigen, dass es regelhaft zu verspäteten Diagnosestellungen kommt. Wird die Diagnose in den ersten sechs Lebensmonaten gestellt und behandelt, so ist ein guter Gesundheitszustand und eine gute Lebensqualität zu erreichen. Die Betroffenen haben durch die guten Behandlungsmöglichkeiten heutzutage, die Chance aktiv am sozialen Leben teilzuhaben. Die Eltern der betroffenen Kinder können frühzeitig über den richtigen Umgang, mit der Erkrankung geschult werden.

Bei verspäteter Diagnosestellung kommt es oft zu häufigen Krankenhausaufenthalten mit schweren Schmerzkrisen. Dadurch wird das Leid der Betroffenen unnötig verlängert. Zudem ist dies ein hoher Kostenfaktor für das Gesundheitswesen.

Bei unbehandelten Patienten kann es zu irreversiblen Organschäden, in frühester Kindheit kommen. Wie z.B. Untergang der Milzfunktion, Knochennekrosen, Schlaganfällen die zur Lähmung führen können und unter Umständen kann es auch zu tödlichen Komplikationen kommen.

Gemeinnützig anerkannter Verein – eingetragen unter Registerblatt VR19704 vom 21.1.2006

<u>1. Vorsitzende</u> und Vereinsanschrift:	<u>2. Vorsitzende</u>	<u>Kassenwartin</u>	<u>Bankverbindung</u>
SAM Deutschland e.V. c/o Fotini Albrecht Pappelweg 3b 22949 Ammersbek Tel.: 04102/ 205943 Mobil: 0176/49508348 E-Mail: Fotini.Albrecht@web.de	Jessica Ecem Nojszewski Homer Landstraße 384 22111 Hamburg Mobil: 0176/49782487 E-Mail: jessi1110@hotmail.de	Fotini Albrecht Pappelweg 3b 22949 Ammersbek Tel.: 04102/ 205943 Mobil: 0176/49508348 E-Mail: Fotini.Albrecht@web.de	Hamburger Sparkasse IBAN DE5320060501345100018 BIC HASPDE33

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Daher wird in allen existierenden Leitlinien (United Kingdom, Frankreich, USA, etc) das neugeborenen Screening und ein frühzeitiger Behandlungsbeginn empfohlen.

Aus den genannten Gründen befürworten wir das Screening und stehen bei weiteren Fragen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Fotini Albrecht  
1. Vorsitzende

Gemeinnützig anerkannter Verein – Eingetragen unter: Registerblatt VR19704 vom 21.3.2006

1. Vorsitzende  
und Vereinsanschrift  
SAM Deutschland e.V.  
c/o Fotini Albrecht  
Pappelweg 3b  
22949 Ammersbek  
Tel.: 04102/205943  
Mobil: 0176/49500346  
E-Mail: Fotini.Albrecht@web.de

2. Vorsitzende  
Jessica Ecom Nojszewski  
Homer Landstraße 384  
22111 Hamburg  
Mobil: 0176/49762467  
E-Mail: jessi1110@hotmail.de

Kassenerbin  
Fotini Albrecht  
Pappelweg 3b  
22949 Ammersbek  
Tel.: 04102/205943  
Mobil: 0176/49500346  
E-Mail: Fotini.Albrecht@web.de

Bankverbindung  
Hamburger Sparkasse  
IBAN:  
DE53200505501345100018  
BIC: HASPDE33

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

#### IV Literaturlisten

##### a. INSTAND e.V.

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Einschätzung zum Thema: Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

Literaturliste INSTAND e.V.

Literatur kann auf Anfrage bereitgestellt werden

- Adam BW, Chafin DL, De Jesus VR (2013) Stabilities of hemoglobins A and S in dried blood spots stored under controlled conditions *Clinical biochemistry*. 46:1089-1092 doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.05.043
- Aguilar Martinez P, Angastiniotis M, Eleftheriou A, Gulbis B, Manu Pereira Mdel M, Petrova-Benedict R, Corrons JL (2014) Haemoglobinopathies in Europe: health & migration policy perspectives *Orphanet J Rare Dis*. 9:97 doi:10.1186/1750-1172-9-97
- Allaf B, Patin F, Elion J, Couque N (2018) New approach to accurate interpretation of sickle cell disease newborn screening by applying multiple of median cutoffs and ratios *Pediatric blood & cancer*:e27230 doi:10.1002/pbc.27230
- Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, Costea I (2011) Guiding policy decisions for genetic screening: developing a systematic and transparent approach *Public Health Genomics*. 14:9-16 doi:10.1159/000272898
- Bain BJ (2009) Neonatal/newborn haemoglobinopathy screening in Europe and Africa *J Clin Pathol*. 62:53-56 doi:10.1136/jcp.2008.060624
- Ballardini E, Tarocco A, Marsella M, Bernardoni R, Carandina G, Melandri C, ... Borgna-Pignatti C (2013) Universal neonatal screening for sickle cell disease and other haemoglobinopathies in Ferrara, Italy *Blood Transfus*. 11:245-249 doi:10.2450/2012.0030-12
- Bardakdjian-Michau J, Bahuuu M, Hurtrel D, Godart C, Riou J, Mathis M, ... Perini JM (2009) Neonatal screening for sickle cell disease in France *J Clin Pathol*. 62:31-33 doi:10.1136/jcp.2008.058867
- Boemer F, Cornet Y, Libiouille C, Segers K, Bours V, Schoos R (2011) 3-years experience review of neonatal screening for hemoglobin disorders using tandem mass spectrometry *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 412:1476-1479 doi:10.1016/j.cca.2011.04.031
- Bouva MJ, Mohrmann K, Brinkman HB, Kemper-Proper EA, Elvers B, Loeber JG, ... Giordano PC (2010) Implementing neonatal screening for haemoglobinopathies in the Netherlands *Journal of medical screening*. 17:58-65 doi:10.1258/jms.2010.009075
- Campbell M, Henthorn JS, Davies SC (1999) Evaluation of cation-exchange HPLC compared with isoelectric focusing for neonatal hemoglobinopathy screening *Clin Chem*. 45:969-975
- Chakravorty S, Williams TN (2015) Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance *Archives of disease in childhood*. 100:48-53 doi:10.1136/archdischild-2013-303773
- Ducrocq R, Pascaud O, Bevier A, Finet C, Benkerrou M, Elion J (2001) Strategy linking several analytical methods of neonatal screening for sickle cell disease *Journal of medical screening*. 8:8-14
- Eastman JW, Lorey F, Arnopp J, Currier RJ, Sherwin J, Cunningham G (1999) Distribution of hemoglobin F, A, S, C, E, and D quantities in 4 million newborn screening specimens *Clin Chem*. 45:683-685
- Eastman JW, Wong R, Liao CL, Morales DR (1996) Automated HPLC screening of newborns for sickle cell anemia and other hemoglobinopathies *Clin Chem*. 42:704-710
- Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S (2014) Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants *Biomed Res Int*. 2014:695828 doi:10.1155/2014/695828
- Gendiagnostikgesetz (2010). Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz, <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

## Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

- Grosse R, Lukacs Z, Cobos PN, Oyen F, Ehmen C, Muntau B, ... Noack B (2016) **The Prevalence of Sickle Cell Disease and its Implication for Newborn Screening in Germany (Hamburg Metropolitan Area)** *Pediatric blood & cancer*. 63:168-170 doi:10.1002/pbc.25706
- Gulbis B, Cotton F, Ferster A, Ketelslegers O, Dresse MF, Ronge-Collard E, ... Vertongen F (2009) **Neonatal haemoglobinopathy screening in Belgium** *J Clin Pathol*. 62:49-52 doi:10.1136/jcp.2008.060517
- Hoppe CC (2011) **Newborn screening for hemoglobin disorders** *Hemoglobin*. 35:556-564 doi:10.3109/03630269.2011.607905
- Hustace T, Fleisher JM, Sanchez Varela AM, Podda A, Alvarez O (2011) **Increased prevalence of false positive hemoglobinopathy newborn screening in premature infants** *Pediatric blood & cancer*. 57:1039-1043 doi:10.1002/pbc.23173
- Kanter J, Kruse-Janes R (2013) **Management of sickle cell disease from childhood through adulthood** *Blood reviews*. 27:279-287 doi:10.1016/j.blre.2013.09.001
- Karron J, Zeuner D, Ades AE, Efimbs W, Brown J, Yardumian A (2000) **The effects of neonatal screening for sickle cell disorders on lifetime treatment costs and early deaths avoided: a modelling approach** *J Public Health Med*. 22:500-511
- Kaufmann JO, Krapels IP, Van Brussel BT, Zekveld-Vroon RC, Oosterwijk JC, van Erp F, ... Giordano PC (2014) **After the introduction into the national newborn screening program: who is receiving genetic counseling for hemoglobinopathies in the Netherlands?** *Public Health Genomics*. 17:16-22 doi:10.1159/000355223
- King L, Knight-Madden J, Reid M (2014) **Newborn screening for sickle cell disease in Jamaica: a review - past, present and future** *West Indian Med J*. 63:147-150 doi:10.7727/wimj.2013.107
- Kunz JB, Awad S, Happich M, Muckenthaler L, Lindner M, Gramer G, ... Kulozik AE (2016) **Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening** *Ann Hematol*. 95:397-402 doi:10.1007/s00277-015-2573-y
- Kunz JB, Carlo H, Grosse R, Jarisch A, Lobitz S, Kulozik AE (2017) **The epidemiology of sickle cell disease in Germany following recent large-scale immigration** *Pediatric blood & cancer*. 64 doi:10.1002/pbc.26550
- Le PQ, Ferster A, Dedeken L, Vermylen C, Vanderfaillie A, Rozen L, ... Gulbis B (2018) **Neonatal screening improves sickle cell disease clinical outcome in Belgium** *Journal of medical screening*. 25:57-63 doi:10.1177/0969141317701166
- Lobitz S, Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O (2014) **Incidence of sickle cell disease in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany** *European journal of human genetics : EJHG*. 22:1051-1053 doi:10.1038/ejhg.2013.286
- Lorey F, Cunningham G, Shafer F, Lubin B, Vichinsky E (1994) **Universal screening for hemoglobinopathies using high-performance liquid chromatography: clinical results of 2.2 million screens** *European journal of human genetics : EJHG*. 2:262-271
- Manu Pereira M, Corrons JL (2009) **Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain** *J Clin Pathol*. 62:22-25 doi:10.1136/jcp.2008.058834
- Moat SJ, Rees D, George RS, King L, Dodd A, Ifederu A, ... Hillier S (2017) **Newborn screening for sickle cell disorders using tandem mass spectrometry: three years' experience of using a protocol to detect only the disease states** *Annals of clinical biochemistry*. 54:601-611 doi:10.1177/0004563217713788
- Moat SJ, Rees D, King L, Ifederu A, Harvey K, Hall K, ... Hillier S (2014) **Newborn blood spot screening for sickle cell disease by using tandem mass spectrometry: implementation of a protocol to identify only the disease states of sickle cell disease** *Clin Chem*. 60:373-380 doi:10.1373/clinchem.2013.210948
- Moradkhani K, Riou J, Wajcman H (2013) **Pitfalls in the genetic diagnosis of Hb S** *Clinical biochemistry*. 46:291-299 doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.08.018
- Murray C, Hall SK, Griffiths P (2011) **An evaluation of the Sebia capillarys Neonat Haemoglobin FAST system for routine newborn screening for sickle cell disease** *Int J Lab Hematol*. 33:533-539 doi:10.1111/j.1751-553X.2011.01315.x

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

## Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

- Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA (2000) **Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis** *J Pediatr*. 136:201-208
- Piel FB (2016) **The Present and Future Global Burden of the Inherited Disorders of Hemoglobin** *Hematol Oncol Clin North Am.* 30:327-341 doi:10.1016/j.hoc.2015.11.004
- Reed W, Lane PA, Lorey F, Bojanowski J, Glass M, Louie RR, . . . Vichinsky EP (2000) **Sickle-cell disease not identified by newborn screening because of prior transfusion** *J Pediatr.* 136:248-250
- Renom G, Mereau C, Maboudou P, Perini JM (2009) **Potential of the Sebia Capillary neonat fast automated system for neonatal screening of sickle cell disease** *Clin Chem Lab Med.* 47:1423-1432 doi:10.1515/clin.2009.315
- Ross LF (2012) **Newborn screening for sickle cell disease: whose reproductive benefit?** *European journal of human genetics : EJHG.* 20:484-485 doi:10.1038/ejhg.2011.191
- Streetly A, Latinovic R, Henthorn J (2010) **Positive screening and carrier results for the England-wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005-07** *J Clin Pathol.* 63:626-629 doi:10.1136/jcp.2010.077560
- Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H, . . . Kirkham F (2007) **Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London** *Haematologica.* 92:905-912
- Thuret I, Sarles J, Merono F, Suzineau E, Collomb J, Lena-Russo D, . . . Badens C (2010) **Neonatal screening for sickle cell disease in France: evaluation of the selective process** *J Clin Pathol.* 63:548-551 doi:10.1136/jcp.2009.068874
- Turner C, Daniel Y, Dalton RN (2009) **Newborn screening for sickle cell disease through use of tandem mass spectrometry** *Clin Chem.* 55:1243-1244; author reply 1244-1245 doi:10.1373/clinchem.2008.120964
- van der Plas EM, van den Tweel XW, Geskus RB, Heijboer H, Biemond BJ, Peters M, Fijnvandraat K (2011) **Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening** *Br J Haematol.* 155:106-110 doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08806.x
- Zeuner D, Ades AE, Karnon J, Brown J, Dezateux C, Anionwu EN (1999) **Antenatal and neonatal haemoglobinopathy screening in the UK: review and economic analysis** *Health technology assessment (Winchester, England).* 3:i-v, 1-186 (Gendiagnostikgesetz: 2010; Adam et al. 2013; Aguilar Martinez et al. 2014; Allaf et al. 2018; Andermann et al. 2011; Bain 2009; Ballardini et al. 2013; Bardakdjian-Michau et al. 2009; Boemer et al. 2011; Bouva et al. 2010; Campbell et al. 1999; Chakravorty and Williams 2015; Ducrocq et al. 2001; Eastman et al. 1999; Eastman et al. 1996; Frommel et al. 2014; Grosse et al. 2016; Gulbis et al. 2009; Hoppe 2011; Hustace et al. 2011; Kanter and Kruse-Jarres 2013; Karnon et al. 2000; Kaufmann et al. 2014; King et al. 2014; Kunz et al. 2016; Kunz et al. 2017; Le et al. 2018; Lobitz et al. 2014; Lorey et al. 1994; Manu Pereira and Corrons 2009; Moat et al. 2017; Moat et al. 2014; Moradkhani et al. 2013; Murray et al. 2011; Panepinto et al. 2000; Piel 2016; Reed et al. 2000; Renom et al. 2009; Ross 2012; Streetly et al. 2010; Telfer et al. 2007; Thuret et al. 2010; Turner et al. 2009; van der Plas et al. 2011; Zeuner et al. 1999)

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**b. DGKJ und GPOH**

**Referenzen**

1. Lieberman L, Kirby M, Ozolins L, Mosko J, Friedman J. Initial presentation of unscreened children with sickle cell disease: the Toronto experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):397-400.
2. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med*. 1986;314(25):1593-1599.
3. Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr*. 1985;107(2):201-206.
4. Rogers DW, Clarke JM, Cupidore L, Ramlal AM, Sparke BR, Serjeant GR. Early deaths in Jamaican children with sickle cell disease. *Br Med J*. 1978;1(6126):1515-1516.
5. King L, Fraser R, Forbes M, Grindley M, Ali S, Reid M. Newborn sickle cell disease screening: the Jamaican experience (1995-2006). *J Med Screen*. 2007;14(3):117-122.
6. Grosse SD, Atrash HK, Odame I, Amendah D, Piel FB, Williams TN. The Jamaican historical experience of the impact of educational interventions on sickle cell disease child mortality. *Am J Prev Med*. 2012;42(6):e101-103.
7. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010;115(17):3447-3452.
8. Streetly A, Sisodia R, Dick M, Latinovic R, Hounsell K, Dormandy E. Evaluation of newborn sickle cell screening programme in England: 2010-2016. *Arch Dis Child*. 2018;103(7):648-653.
9. van der Plas EM, van den Tweel XW, Geskus RB, et al. Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening. *Br J Haematol*. 2011;155(1):106-110.
10. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-1573.
11. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390(10091):311-323.
12. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*. 1988;81(6):749-755.
13. Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S. Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants. *Biomed Res Int*. 2014;2014:695828.
14. Lobitz S, Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O. Incidence of sickle cell disease in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(8):1051-1053.
15. Grosse R, Lukacs Z, Cobos PN, et al. The Prevalence of Sickle Cell Disease and Its Implication for Newborn Screening in Germany (Hamburg Metropolitan Area). *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(1):168-170.
16. Kunz JB, Awad S, Happich M, et al. Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening. *Ann Hematol*. 2016;95(3):397-402.
17. Kohne E, Kleihauer E. Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(5):65-71.

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

18. Kunz JB, Cario H, Grosse R, Jarisch A, Lobitz S, Kulozik AE. The epidemiology of sickle cell disease in Germany following recent large-scale immigration. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7).
19. Hustace T, Fleisher JM, Sanchez Varela AM, Podda A, Alvarez O. Increased prevalence of false positive hemoglobinopathy newborn screening in premature infants. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(6):1039-1043.
20. Daniel YA, Henthorn J. Newborn screening for sickling and other haemoglobin disorders using tandem mass spectrometry: A pilot study of methodology in laboratories in England. *J Med Screen*. 2016;23(4):175-178.
21. Moat SJ, Rees D, George RS, et al. Newborn screening for sickle cell disorders using tandem mass spectrometry: three years' experience of using a protocol to detect only the disease states. *Ann Clin Biochem*. 2017;54(5):601-611.
22. Moat SJ, Rees D, King L, et al. Newborn blood spot screening for sickle cell disease by using tandem mass spectrometry: implementation of a protocol to identify only the disease states of sickle cell disease. *Clin Chem*. 2014;60(2):373-380.
23. Keren DF, Hedstrom D, Gulbranson R, Ou CN, Bak R. Comparison of Sebia Capillarys capillary electrophoresis with the Primus high-pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(5):824-831.
24. Murray C, Hall SK, Griffiths P. An evaluation of the Sebia capillarys Neonat Haemoglobin FAST system for routine newborn screening for sickle cell disease. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(5):533-539.
25. Renom G, Mereau C, Maboudou P, Perini JM. Potential of the Sebia Capillarys neonat fast automated system for neonatal screening of sickle cell disease. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(11):1423-1432.
26. Mantikou E, Harteveld CL, Giordano PC. Newborn screening for hemoglobinopathies using capillary electrophoresis technology: Testing the Capillarys Neonat Fast Hb device. *Clin Biochem*. 2010;43(16-17):1345-1350.
27. Eastman JW, Wong R, Liao CL, Morales DR. Automated HPLC screening of newborns for sickle cell anemia and other hemoglobinopathies. *Clin Chem*. 1996;42(5):704-710.
28. de Montalembert M, Ferster A, Colombatti R, et al. ENERCA clinical recommendations for disease management and prevention of complications of sickle cell disease in children. *Am J Hematol*. 2011;86(1):72-75.
29. Castilla-Rodríguez I, Cela E, Vallejo-Torres L, et al. Cost-effectiveness analysis of newborn screening for sickle-cell disease in Spain. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2016;4(6):567-575.
30. Grosse SD, Olney RS, Baily MA. The cost effectiveness of universal versus selective newborn screening for sickle cell disease in the US and the UK: a critique. *Appl Health Econ Health Policy*. 2005;4(4):239-247.
31. Karnon J, Zeuner D, Ades AE, Efimba W, Brown J, Yardumian A. The effects of neonatal screening for sickle cell disorders on lifetime treatment costs and early deaths avoided: a modelling approach. *J Public Health Med*. 2000;22(4):500-511.
32. Gessner BD, Teutsch SM, Shaffer PA. A cost-effectiveness evaluation of newborn hemoglobinopathy screening from the perspective of state health care systems. *Early Hum Dev*. 1996;45(3):257-275.
33. Cronin EK, Normand C, Henthorn JS, Hickman M, Davies SC. Costing model for neonatal screening and diagnosis of haemoglobinopathies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79(3):F161-167.

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

34. Tsevat J, Wong JB, Pauker SG, Steinberg MH. Neonatal screening for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr.* 1991;118(4 Pt 1):546-554.
35. Sprinkle RH, Hynes DM, Konrad TR. Is universal neonatal hemoglobinopathy screening cost-effective? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148(5):461-469.
36. Cherry MG, Greenhalgh J, Osipenko L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of primary stroke prevention in children with sickle cell disease: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2012;16(43):1-129.
37. Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA. Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr.* 2000;136(2):201-208.
38. Grosse SD. Showing Value in Newborn Screening: Challenges in Quantifying the Effectiveness and Cost-Effectiveness of Early Detection of Phenylketonuria and Cystic Fibrosis. *Healthcare (Basel).* 2015;3(4):1133-1157.
39. Newborn Blood Spot Screening for Galactosemia, Tyrosinemia Type I, Homocystinuria, Sickle Cell Anemia, Sickle Cell/Beta-Thalassemia, Sickle Cell/Hemoglobin C Disease and Severe Combined Immunodeficiency: Costs and Cost Analysis. Newborn Blood Spot Screening for Galactosemia, Tyrosinemia Type I, Homocystinuria, Sickle Cell Anemia, Sickle Cell/Beta-Thalassemia, Sickle Cell/Hemoglobin C Disease and Severe Combined Immunodeficiency: Costs and Cost Analysis. Edmonton, Alberta, Canada; 2016.
40. Shafer FE, Lorey F, Cunningham GC, Klumpp C, Vichinsky E, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: 4 years of experience from California's newborn screening program. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996;18(1):36-41.
41. Gibbons C, Geoghegan R, Conroy H, et al. Sickle cell disease: time for a targeted neonatal screening programme. *Ir Med J.* 2015;108(2):43-45.
42. Zeitlin W, Auerbach C, Mason SE, Spivak LG, Reiter B. Factors Related to Not Following Up with Recommended Testing in the Diagnosis of Newborn Hearing Loss. *Health Soc Work.* 2017;42(1):24-31.
43. Lobitz S, Telfer P, Cela E, et al. Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference British Journal of Haematology (accepted for publication). 2018.



Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**c. DGKL**

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Einschätzung zum Thema: Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

Literaturliste **Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie**  
Literatur kann auf Anfrage bereitgestellt werden

- Adam BW, Chafin DL, De Jesus VR (2013) **Stabilities of hemoglobins A and S in dried blood spots stored under controlled conditions** Clinical biochemistry. 46:1089-1092 doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.05.043
- Aguilar Martinez P, Angasiniotis M, Eleftheriou A, Gulbis B, Manu Pereira Mdel M, Petrova-Benedict R, Corrons JL (2014) **Haemoglobinopathies in Europe: health & migration policy perspectives** Orphanet J Rare Dis. 9:97 doi:10.1186/1750-1172-9-97
- Allaf B, Patin F, Elion J, Couque N (2018) **New approach to accurate interpretation of sickle cell disease newborn screening by applying multiple of median cutoffs and ratios** Pediatric blood & cancer:e27230 doi:10.1002/psc.27230
- Andermann A, Blancaert I, Beauchamp S, Costea I (2011) **Guiding policy decisions for genetic screening: developing a systematic and transparent approach** Public Health Genomics. 14:9-16 doi:10.1159/000272898
- Bain BJ (2009) **Neonatal/newborn haemoglobinopathy screening in Europe and Africa J** Clin Pathol. 62:53-56 doi:10.1136/jcp.2008.060624
- Ballardini E, Tarocco A, Marsella M, Bernardoni R, Carandina G, Melandri C, ... Borgna-Pignatti C (2013) **Universal neonatal screening for sickle cell disease and other haemoglobinopathies in Ferrara, Italy** Blood Transfus. 11:245-249 doi:10.2450/2012.0030-12
- Bardakdjian-Michau J, Bahuuu M, Hurtrel D, Godart C, Riou J, Mathis M, ... Perini JM (2009) **Neonatal screening for sickle cell disease in France J** Clin Pathol. 62:31-33 doi:10.1136/jcp.2008.058867
- Boemer F, Comet Y, Libloulle C, Segers K, Bours V, Schoos R (2011) **3-years experience review of neonatal screening for hemoglobin disorders using tandem mass spectrometry** Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 412:1476-1479 doi:10.1016/j.cca.2011.04.031
- Bouva MJ, Mohrmann K, Brinkman HB, Kemper-Proper EA, Elvers B, Loeber JG, ... Giordano PC (2010) **Implementing neonatal screening for haemoglobinopathies in the Netherlands** Journal of medical screening. 17:58-65 doi:10.1258/jms.2010.009075
- Campbell M, Henthorn JS, Davies SC (1999) **Evaluation of cation-exchange HPLC compared with isoelectric focusing for neonatal hemoglobinopathy screening** Clin Chem. 45:969-975
- Chakravorty S, Williams TN (2015) **Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance** Archives of disease in childhood. 100:48-53 doi:10.1136/archdischild-2013-303773
- Ducrocq R, Pascaud O, Bevier A, Finet C, Benkerrou M, Elion J (2001) **Strategy linking several analytical methods of neonatal screening for sickle cell disease** Journal of medical screening. 8:8-14
- Eastman JW, Lorey F, Amopp J, Currier RJ, Sherwin J, Cunningham G (1999) **Distribution of hemoglobin F, A, S, C, E, and D quantities in 4 million newborn screening specimens** Clin Chem. 45:683-685
- Eastman JW, Wong R, Liao CL, Morales DR (1996) **Automated HPLC screening of newborns for sickle cell anemia and other hemoglobinopathies** Clin Chem. 42:704-710
- Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S (2014) **Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants** Biomed Res Int. 2014:695828 doi:10.1155/2014/695828
- Gendiagnostikgesetz (2010). Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. <http://www.gesetze-im-internet.de/gendg/index.html>

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Tabellen: Vorlage: Literaturreferenzliste

- Grosse R, Lukacs Z, Cobos PN, Oyen F, Ehmen C, Muntau B, ... Noack B (2016) **The Prevalence of Sickle Cell Disease and Its Implication for Newborn Screening in Germany (Hamburg Metropolitan Area)** *Pediatric blood & cancer*. 63:168-170 doi:10.1002/pbc.25708
- Gulbis B, Cotton F, Ferster A, Ketelslegers O, Dresse MF, Ronge-Collard E, ... Vertongen F (2009) **Neonatal haemoglobinopathy screening in Belgium** *J Clin Pathol*. 62:49-52 doi:10.1136/jcp.2008.060517
- Hoppe CC (2011) **Newborn screening for hemoglobin disorders** *Hemoglobin*. 35:556-564 doi:10.3109/03630269.2011.607905
- Hustace T, Fleisher JM, Sanchez Varela AM, Podda A, Alvarez O (2011) **Increased prevalence of false positive hemoglobinopathy newborn screening in premature infants** *Pediatric blood & cancer*. 57:1039-1043 doi:10.1002/pbc.23173
- Kanter J, Kruse-Jarres R (2013) **Management of sickle cell disease from childhood through adulthood** *Blood reviews*. 27:279-287 doi:10.1016/j.blre.2013.09.001
- Karron J, Zeuner D, Ades AE, Efimba W, Brown J, Yardumian A (2000) **The effects of neonatal screening for sickle cell disorders on lifetime treatment costs and early deaths avoided: a modelling approach** *J Public Health Med*. 22:500-511
- Kaufmann JO, Krapels IP, Van Brussel BT, Zekveld-Vroon RC, Oosterwijk JC, van Erp F, ... Giordano PC (2014) **After the introduction into the national newborn screening program: who is receiving genetic counseling for hemoglobinopathies in the Netherlands?** *Public Health Genomics*. 17:16-22 doi:10.1159/000355223
- King L, Knight-Madden J, Reid M (2014) **Newborn screening for sickle cell disease in Jamaica: a review - past, present and future** *West Indian Med J*. 63:147-150 doi:10.7727/wimj.2013.107
- Kunz JB, Awad S, Happich M, Muckenthaler L, Lindner M, Gramer G, ... Kulozik AE (2016) **Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening** *Ann Hematol*. 95:397-402 doi:10.1007/s00277-015-2573-y
- Kunz JB, Cario H, Grosse R, Jarisch A, Lobitz S, Kulozik AE (2017) **The epidemiology of sickle cell disease in Germany following recent large-scale immigration** *Pediatric blood & cancer*. 64 doi:10.1002/pbc.26550
- Le PQ, Ferster A, Dedeken L, Vermeylen C, Vanderfaeillie A, Rozen L, ... Gulbis B (2018) **Neonatal screening improves sickle cell disease clinical outcome in Belgium** *Journal of medical screening*. 25:57-63 doi:10.1177/0969141317701166
- Lobitz S, Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O (2014) **Incidence of sickle cell disease in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany** *European journal of human genetics : EJHG*. 22:1051-1053 doi:10.1038/ejhg.2013.286
- Lorey F, Cunningham G, Shafer F, Lubin B, Vichinsky E (1994) **Universal screening for hemoglobinopathies using high-performance liquid chromatography: clinical results of 2.2 million screens** *European journal of human genetics : EJHG*. 2:262-271
- Manu Pereira M, Corrons JL (2009) **Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain** *J Clin Pathol*. 62:22-25 doi:10.1136/jcp.2008.058834
- Moat SJ, Rees D, George RS, King L, Dodd A, Ifederu A, ... Hillier S (2017) **Newborn screening for sickle cell disorders using tandem mass spectrometry: three years' experience of using a protocol to detect only the disease states** *Annals of clinical biochemistry*. 54:601-611 doi:10.1177/0004563217713788
- Moat SJ, Rees D, King L, Ifederu A, Harvey K, Hall K, ... Hillier S (2014) **Newborn blood spot screening for sickle cell disease by using tandem mass spectrometry: implementation of a protocol to identify only the disease states of sickle cell disease** *Clin Chem*. 60:373-380 doi:10.1373/clinchem.2013.210948
- Moradkhani K, Riou J, Wajzman H (2013) **Pitfalls in the genetic diagnosis of Hb S** *Clinical biochemistry*. 46:291-299 doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.08.018
- Murray C, Hall SK, Griffiths P (2011) **An evaluation of the Sebia capillarys Neonat Haemoglobin FAST system for routine newborn screening for sickle cell disease** *Int J Lab Hematol*. 33:533-539 doi:10.1111/j.1751-553X.2011.01315.x

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

## Tabelle: Vorlage-Literaturverzeichnis

- Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA (2000) **Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis** J Pediatr 136:201-208
- Piel FB (2016) **The Present and Future Global Burden of the Inherited Disorders of Hemoglobin** Hematol Oncol Clin North Am. 30:327-341 doi:10.1016/j.hoc.2015.11.004
- Reed W, Lane PA, Lorey F, Bojanowski J, Glass M, Louie RR, . . . Vichinsky EP (2000) **Sickle-cell disease not identified by newborn screening because of prior transfusion** J Pediatr. 136:248-250
- Renom G, Mereau C, Maboudou P, Perini JM (2009) **Potential of the Sebia Capillarys neonat fast automated system for neonatal screening of sickle cell disease** Clin Chem Lab Med. 47:1423-1432 doi:10.1515/oclm.2009.315
- Ross LF (2012) **Newborn screening for sickle cell disease: whose reproductive benefit?** European journal of human genetics : EJHG. 20:484-485 doi:10.1038/ejhg.2011.191
- Streetly A, Latinovic R, Henthorn J (2010) **Positive screening and carrier results for the England-wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005-07** J Clin Pathol. 63:626-629 doi:10.1136/jcp.2010.077560
- Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H, . . . Kirkham F (2007) **Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London** Haematologica. 92:905-912
- Thuret I, Sarles J, Merono F, Suzineau E, Collomb J, Lena-Russo D, . . . Badens C (2010) **Neonatal screening for sickle cell disease in France: evaluation of the selective process** J Clin Pathol. 63:548-551 doi:10.1136/jcp.2009.068874
- Turner C, Daniel Y, Dalton RN (2009) **Newborn screening for sickle cell disease through use of tandem mass spectrometry** Clin Chem. 55:1243-1244; author reply 1244-1245 doi:10.1373/clinchem.2008.120964
- van der Plas EM, van den Tweel XW, Geskus RB, Heijboer H, Biemond BJ, Peters M, Fijnvandraat K (2011) **Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening** Br J Haematol. 155:106-110 doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08806.x
- Zeuner D, Ades AE, Kamon J, Brown J, Dezateux C, Anionwu EN (1999) **Antenatal and neonatal haemoglobinopathy screening in the UK: review and economic analysis** Health technology assessment (Winchester, England). 3:i-v, 1-186 (Gendiagnostikgesetz 2010; Adam et al. 2013; Aguilar Martinez et al. 2014; Allaf et al. 2018; Andermann et al. 2011; Bain 2009; Ballardini et al. 2013; Bardakjian-Michau et al. 2009; Boerner et al. 2011; Bouva et al. 2010; Campbell et al. 1999; Chakravorty and Williams 2015; Ducrocq et al. 2001; Eastman et al. 1999; Eastman et al. 1996; Frommel et al. 2014; Grosse et al. 2016; Gulbis et al. 2009; Hoppe 2011; Hustace et al. 2011; Kanter and Kruse-Jarres 2013; Kamon et al. 2000; Kaufmann et al. 2014; King et al. 2014; Kunz et al. 2016; Kunz et al. 2017; Le et al. 2018; Lobitz et al. 2014; Lorey et al. 1994; Manu Pereira and Corrons 2009; Moat et al. 2017; Moat et al. 2014; Moradkhani et al. 2013; Murray et al. 2011; Panepinto et al. 2000; Piel 2016; Reed et al. 2000; Renom et al. 2009; Ross 2012; Streetly et al. 2010; Telfer et al. 2007; Thuret et al. 2010; Turner et al. 2009; van der Plas et al. 2011; Zeuner et al. 1999)

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**d. Sebia GmbH**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Elisabeth Kohne
	TI:	Kompodium der Hämoglobinopathien
	SO:	Sebia Education Library 2012
2	AU:	Adlette Inathi-Khoriati
	TI:	Die Sichelzellerkrankheit
	SO:	Thalassaemia International Federation Publikation Nummer 15, 2018
3	AU:	Rees DC, Williams TN, Gladwin MT.
	TI:	Sickle-cell disease
	SO:	Lancet. 2010;376(9757):2018-2031
4	AU:	Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR.
	TI:	Sickle cell disease
	SO:	Lancet. 2017;390(10091):311-323.
5	AU:	Le PQ, Ferster A, Dedeken L, et al.
	TI:	Neonatal screening improves sickle cell disease clinical outcome in Belgium.
	SO:	J Med Screen. 2017;969141317701166
6	AU:	Couque N, Girard D, Ducrocq R, et al.
	TI:	Improvement of medical care in a cohort of newborns with sickle-cell disease in North Paris: Impact of national guidelines.
	SO:	Br J Haematol 2016; 173: 927–937
7	AU:	Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR.
	TI:	Clinical presentation of homozygous sickle cell disease.
	SO:	J Pediatr. 1985;106(6):881-885.
8	AU:	Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G.
	TI:	Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study.
	SO:	BMJ. 1995;311(7020):1600-1602.
9	AU:	Renom G, Mereau C, Maboudou P, Perini JM.
	TI:	Potential of the Sebia Capillarys neonat fast automated system for neonatal screening of sickle cell disease.
	SO:	Clin Chem Lab Med. 2009;47(11):1423-1432.
10	AU:	Keren DF, Hedstrom D, Gulbranson R, Ou CN, Bak R.
	TI:	Comparison of Sebia Capillarys capillary electrophoresis with the Primus high-pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies.
	SO:	Am J Clin Pathol. 2008;130(5):824-831.
11	AU:	Murray C, Hall SK, Griffiths P.
	TI:	An evaluation of the Sebia capillarys Neonat Haemoglobin FAST system for routine newborn screening for sickle cell disease.
	SO:	Int J Lab Hematol. 2011;33(5):533-539
12	AU:	Mantikou E, Hartevelde CL, Giordano PC.
	TI:	Newborn screening for hemoglobinopathies using capillary electrophoresis technology: Testing the Capillarys Neonat Fast Hb device.
	SO:	Clin Biochem. 2010;43(16-17):1345-1350.
13	AU:	Giordano PC
	TI:	Newborn Screening for Hemoglobinopathies

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

		Using Capillary Electrophoresis. In Terry M. Phillips and Heather Kalish (Eds.), Clinical Applications of Capillary Electrophoresis: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology, vol. 919, DOI 10.1007/978-1-62703-029-8_13,
	SO:	Springer Science+Business Media, LLC 2013
14	AU:	Bardakdjian-Michau J., Dhondt J.-I., Ducrocq R, Galactéros F, Guyard A, Huchet F.-X., Lahary A., Lena-Russo D, Maboudou P, North M.-I., Prehu C, Soummer V, Verschelde M, Wajcman H.
	TI:	Bonnes pratiques de l'étude de l'hémoglobine.
	SO:	Ann. Biol. Clin. 2003, 61, 401-409.
15	AU:	Fairbanks V.F., ed.
	TI:	Hemoglobinopathies and thalassemia: laboratory methods and case studies.
	SO:	Brian C. Decker, New York 1980
16	AU:	Galacteros F
	TI:	Thalassémie, drépanocytose et autres hémoglobinopathies..
	SO:	Techniques et Biologie 1986, 3, 174-178
17	AU:	Hempe JM, Granger JN and Craver RD.
	TI:	Capillary isoelectric focusing of hemoglobin variants.
	SO:	Electrophoresis 1997, 18, 1785-1795
18	AU:	Oda RP et al.
	TI:	Capillary electrophoresis as a clinical tool for the analysis of protein in serum and other body fluids.
	SO:	Electrophoresis, 1997, 18, 1715-1723

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**e. PerkinElmer**

Tabelle - Vorlage „Literaturverzeichnis“

**Einschätzung zum Thema: Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

Literaturliste [Institution/Firma]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	Joachim B. Kunz, Holger Cario, Regine Grosse, Andrea Jarisch, Stephan Lobitz, Andreas E. Kulozik
	TI:	The epidemiology of sickle cell disease in Germany following recent large-scale immigration.
	SO:	Pediatric Blood Cancer 64;(7); 2017
	AU:	Kunz, J.B., Awad, S., Happich, M., Muckenthaler, L., Lindner, M., Gramer, G., Okun, J.G., Hoffman, G.F., Bruckner, T., Muckenthaler M.U., Kulozik, A.E.
	TI:	Significant prevalence of SCD of approximately 1:12000 in an unselected urban and rural population in Southwest Germany.
	SO:	Ann Hematol. 85:397-402; 2016
	AU:	Desai G, Anand A, Shah P, Shah S, Dave K, Bhatt H, Desai S, Modi D.
	TI:	Sickle cell disease and pregnancy outcomes: a study of the community-based hospital in a tribal block of Gujarat, India.
	SO:	J Health Popul Nutr. 36.3.; 2017
	AU:	Ghislain K. Koura, Smaila Ouedraogo, Agnès Le Port, Laurence Watier, Gilles Cot-trell, José Guerra, Isabelle Choudat, Antoine Rachas, Julie Bouscaillou, Achille Mas-sougbodji, André Garcia
	TI:	Anaemia during pregnancy: impact on birth outcome and infant haemoglobin level during the first 18 months of life
	SO:	Tropical Medicine & International Health, 17:283-291.; 2012
	AU:	Costa VM1, Viana MB, Aguiar RA.
	TI:	Pregnancy in patients with sickle cell disease: maternal and perinatal outcomes.
	SO:	J Matern Fetal Neonatal Med. 28:685-9.; 2015
	AU:	Institute of Health Economics, Edmonton, Alberta, Canada: Institute of Health Economics (IHE), 2016 Mar. Alberta STE Report No. 2016-03
	TI:	Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosinemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease, and severe combined immunodeficiency
	SO:	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0099211/pdf/PubMedHealth_PMH0099211.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0099211/pdf/PubMedHealth_PMH0099211.pdf</a>
	AU:	Frédéric B. Piel, Ph.D., Martin H. Steinberg, M.D., David C. Rees, F.R.C.P.C.H.
	TI:	Sickle Cell Disease
	SO:	N Engl J Med. 376.1561-73.; 2017
	AU:	CDC, Center for Disease Control and Prevention
	TI:	Hemoglobinopathies: Current Practices for Screening, Confirmation and Follow-up
	SO:	<a href="https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs_hemoglobinopathy-testing_122015.pdf">https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs_hemoglobinopathy-testing_122015.pdf</a>
	AU:	Frömmel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S. (2014).
	TI:	New-born screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants.

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

SO:	Biomed Res Int. 2014;695828.; 2014
AU:	McCann PT.
TI:	Time to Invest in Sickle Cell Anemia as a Global Health Priority.
SO:	Pediatrics. 137.; 2016
AU:	McCann PT, Grosse SD, Santos B, de Oliveira V, Bernardino L, Kassebaum NJ, Ware RE, Airewele GE.
TI:	A Cost-Effectiveness Analysis of a Pilot Neonatal Screening Program for Sickle Cell Anemia in the Republic of Angola.
SO:	J Pediatr. 2015 167:1314-9.; 2015
AU:	
TI:	
SO:	
AU:	
TI:	
SO:	
AU:	
TI:	
SO:	

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

## V Anhang

### a. Firma Bio-Rad

Firma Bio-Rad: Anhang zur Beantwortung der Fragen Nr. 6 und Nr. 9

#### VARIANT™nbs Sickle Cell Program

##### GRENZEN DES VERFAHRENS

1. Das VARIANTnbs Sickle Cell Program dient zur Trennung von normalen Hämoglobinen und den häufigsten Hämoglobinvarianten. Bei jedem Lauf werden Retentionszeit-Fenster für Hämoglobin F, A, S, D, C und E festgelegt. Innerhalb dieser Fenster-Einstellungen können auch andere, seltene Varianten vorkommen.
2. Um eine bestimmte Hämoglobinvariante definitiv bestätigen zu können, ist eventuell eine Sequenzierung der Aminosäuren der Globinketten erforderlich.
3. Proben von Patienten, die eine Transfusion erhalten haben, können irreführende Ergebnisse liefern. Das transfundierte Blut kann eine Sichelzellerkrankheit, Sichelzellanlage oder normales Patientenblut verdecken.
4. Proben von Frühgeborenen können irreführende Ergebnisse liefern. Frühgeborene weisen bei der Geburt u. U. einen sehr niedrigen, unter der Nachweisgrenze liegenden Spiegel adulten Hämoglobins auf. Diese Patienten sind im Alter von 3 bis 6 Monaten erneut zu testen.
5. Als OTHER (Sonstiges) und Unknown (Unbekannt) identifizierte Peaks sind nur zu Informationszwecken einbezogen.
6. Die Anwendung der von Eastman et al. (1996)<sup>4</sup> abgeleiteten Musterregeln ist optional. Die auf der Anwendung von entweder Standardinstellungen oder labordefinierten Einstellungen beruhende Musterzuordnung ist vom Labor vor ihrer Anwendung zu validieren.

##### TESTMERKMALE

###### Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze für Hämoglobin S, D, C und E liegt bei 1 % der Gesamtlänge der Probe, wenn die Gesamtlänge 750.000 Mikrovolt•Sekunde beträgt.

###### Präzision

Das bei dieser Studie verwendete Präzisionsprotokoll basiert auf dem CLSI-Protokoll EP5-A, „Evaluation of Precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline“, Vol. 19, No. 2. Außerdem entspricht die Studie auch dem CLSI-Protokoll EP5-A2, „Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline – Second Edition“, Vol. 24, No. 25, das nach Abschluss der Studie EP5-A ersetzt. Über 20 Tage hinweg wurden täglich zwei Analysenläufe ausgeführt, wobei sich insgesamt 40 Läufe an jedem von 3 Geräten ergaben. Jeder Lauf umfasste 4 Replikate des rekonstituierten Retentionszeit-Markers 1, des rekonstituierten Retentionszeit-Markers 2 und der gepoolten normalen Probe. Die Ergebnisse zur Präzision innerhalb des Laufs und innerhalb des Geräts (ehemals Gesamtpräzision) sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefasst.

L50031607DE00 Gebrauchsanleitung 17



Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen



Probe	Gerät	Retentionszeit-Präzision (% VK)					
		F	A	E	D	S	C
Retentionszeit-Marker 1	1	0,3	0,3	0,4		0,3	
	2	0,5	0,4	0,3		0,5	
	3	0,4	0,4	0,3		0,2	
Retentionszeit-Marker 2	1	0,3	0,3		0,2		0,3
	2	0,5	0,4		0,3		0,2
	3	0,5	0,3		0,3		0,1
Gepoolte normale Probe	1	0,4	0,3				
	2	0,5	0,4				
	3	0,3	0,3				

Tabelle 2: Zusammenfassung der Präzision innerhalb des Laufs für 3 Systeme

Probe	Gerät	Retentionszeit-Präzision (% VK)					
		F	A	E	D	S	C
Retentionszeit-Marker 1	1	0,3	0,4	0,5		0,5	
	2	0,6	0,6	0,4		0,6	
	3	0,6	0,6	0,6		0,5	
Retentionszeit-Marker 2	1	0,3	0,4		0,4		0,2
	2	0,7	0,6		0,4		0,3
	3	0,6	0,6		0,5		0,3
Gepoolte normale Probe	1	0,7	0,6				
	2	0,8	0,5				
	3	0,4	0,7				

Tabelle 3: Zusammenfassung der Präzision innerhalb des Geräts (ehemals Gesamtpräzision) für 3 Systeme

**Genauigkeit**

In einer an 4 Zentren durchgeführten Korrelationsstudie einer HPLC-Vergleichsmethode mit dem VARIANT<sup>™</sup>ns Sickle Cell Program stimmten 99,8 % (1023/1025) der Ergebnisse im Hinblick auf den Nachweis der Hämoglobine F, A, E, D, S und C überein.

Bei zwei Ergebnissen stimmten die Ergebnisse nicht überein:

1. Eine mit der HPLC-Vergleichsmethode als FA mit unbekanntem Peak identifizierte Probe wurde mit dieser Methode als FAS identifiziert. Eine unabhängige isoelektrische Fokussierungsmessung ordnete dieser Probe FAS zu, was mit dieser Methode übereinstimmt.
2. Einer mit der HPLC-Vergleichsmethode als FAD identifizierten Probe wurde mit dieser Methode FADC mit einem Peak-Bereich von 2,5 % für Hämoglobin C zugeordnet.

Einschätzungen zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**VARIANT™nbs Sickle Cell Program**

Anzahl der Proben	HPLC-Vergleichsmethode F-, A-, E-, D-, S- und/oder C-Peak-Nachweise	VARIANTnbs Sickle Cell Program	
		Übereinstimmung	Keine Übereinstimmung
591	FA	590	1 (FAS)
52	FAE	52	0
38	FAD	37	1 (FADC)
247	FAS	247	0
90	FAC	90	0
3	FSC	3	0
2	FC	2	0
1	FE	1	0
1	F	1	0
1025		1023	2

*Tabelle 4: Korrelationsstudie einer HPLC-Vergleichsmethode mit einem VARIANTnbs Sickle Cell Program*

**Verschleppung**

Unmittelbar nach Patientenproben analysierte Wasserproben können ohne Auswirkungen auf die Musteridentifizierung die folgenden Peaks umfassen:

- Peak im S-Fenster mit einem Flächenwert von < 7500 Mikrovolt•Sekunde
- Peak im C-Fenster mit einem Flächenwert von < 7500 Mikrovolt•Sekunde
- Peaks in den übrigen Fenstern mit Flächenwerten von < 20.000 Mikrovolt•Sekunde

Sind Peak-Flächen größer als diese Schwellenwerte, die Probennadel und die Waschstation reinigen und den Flüssigkeitsweg der Probe dekontaminieren. (Siehe die Anweisungen in den Abschnitten 4.2.8, 4.2.9 und 5.7 des VARIANTnbs-Bedienungshandbuchs.) Den Lauf wiederholen. Liegen die Peak-Flächen immer noch über diesen Schwellenwerten, oder ist eine Dekontaminierung öfter als zweimal pro Monat erforderlich, bitte an die regionale Bio-Rad-Vertretung wenden.

**Störsubstanzen**

- Ikterus stört den Test nicht, wie die Ergebnisse bei Bilirubinkonzentrationen bis zu 20 mg/dl zeigen.
- Lipämie stört den Test nicht, wie die Ergebnisse bei Triglyzeridkonzentrationen bis zu 6000 mg/dl zeigen.

**PRODUKTSICHERHEITSINFORMATIONEN**

**Vollblut-Primer und Retentionszeit-Marker-Set**

**WARNUNG:** Diese Produkte enthalten Chemikalien, die nach Wissen des US-Bundesstaates Kalifornien Geburtsschäden bzw. andere Fortpflanzungsschäden verursachen. Sie enthalten < 0,1 % Gentamicinsulfat und < 0,1 % Tobramycin.

**MARKENINFORMATIONEN**

VARIANT ist eine Marke der Bio-Rad Laboratories, Inc.

**A-8.1.4 Beauftragung des IQWiG zur Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes**

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen**

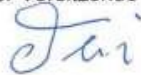
Vom 28. Juni 2018

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 28. Juni 2018 in Delegation für das Plenum gemäß Beschlussfassung vom 17. Mai 2018 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 G-BA (siehe Anlage) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zum „Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen“ durchführen.

Berlin, den 28. Juni 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung  
Der Vorsitzende



Deisler

# Konkretisierung



## des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen

Vom 28. Juni 2018

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 28. Juni 2018 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen nach § 26 SGB V gemäß §§ 139b Abs. 1 S. 1 i.V.m. 139a Abs. 3 SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert:

### I. Auftragsgegenstand und -umfang

Zur Nutzenbewertung soll das IQWiG gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Anwendung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen zu folgenden Fragestellungen durchführen:

- Hat das Screening auf Sichelzellerkrankung (SCD) 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 für Kinder mit Sichelzellerkrankung erreicht werden?
- Kann durch ein Neugeborenscreening auf SCD eine gesundheitliche Gefährdung bei Kindern mit SCD verhindert werden?
- Welche diagnostischen Testverfahren sind für ein Screening geeignet (Cut-off-Werte, Sensitivität, Spezifität, ppV)? Wenn Testkombinationen verwendet werden, wie und in welcher Reihenfolge sollten sie eingesetzt werden?

Die Bewertung hat unter Beachtung des 2. Kapitels § 13 Absatz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zu erfolgen.

Die beim G-BA im Zusammenhang mit der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen Einschätzungen 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 VerfO 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.

## III. Unterlagen zum Auftrag

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 12. März 2018
- Beschluss zur Annahme des Antrags auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen durch den G-BA vom 17. Mai 2018
- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG vom 28. Juni 2018
- Fragebogen zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
- Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens.

## IV. Abgabetermin

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den G-BA soll bis

**III. Quartal 2019 (September 2019)**

erfolgen.

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

- III. Quartal 2018 (August 2018): Berichtsplan
- II. Quartal 2019 (April 2019): Vorbericht.

**A-8.2 Abschlussbericht des IQWiG zur Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen**

Der Abschlussbericht des IQWiG zur Nutzenbewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen (Auftrag S18-01, Version 1.0, Stand: 25.07.2019) ist in der Anlage 1 dargestellt.

**A-8.3 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V**



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

— vorab per Fax: 030 – 275838105

Dr. Josephine Tautz  
Ministerialrätin  
Leiterin des Referates 213  
\*Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Strukturierte Behandlungsprogramme  
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in  
der GKV\*

HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4514  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 24. Februar 2021  
AZ 213-21432-26

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 20. November 2020**  
**hier: Änderung der Kinder-Richtlinie:**  
**Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

— Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. a. Beschluss vom 20. November 2020 über eine  
Änderung der Kinder-Richtlinie wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor  
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße  
Straßenbahn M 1

## **B Stellungnahmeverfahren vor Entscheidung des G-BA**

### **B-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 26. März 2020 Institutionen/Organisationen, denen gemäß 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO für diese Beschlussvorhaben Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zu erteilen war, festgestellt:

- Bundesärztekammer (gemäß § 91 Absatz 5 SGB V)
- Bundeszahnärztekammer (gemäß § 91 Absatz 5 SGB V)
- Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (gemäß § 91 Absatz 5a SGB V)
- jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V)
- jeweils einschlägige nicht in der AWMF organisierte Fachgesellschaften aus der Liste nach 1. Kapitel § 9 Absatz 5 VerFO (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V)
- maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V)
- jeweils betroffene Medizinproduktehersteller (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V)
- Gendiagnostik-Kommission (Gelegenheit zur Abgabe einer vorläufigen, schriftlichen Stellungnahme).

### **B-2 Einleitung und Terminierung des Stellungnahmeverfahrens**

Der zuständige UA MB beschloss in seiner Sitzung am 25. Juni 2020 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5, § 91 Absatz 5a, § 92 Absatz 7d SGB V sowie § 16 Absatz 2 GenDG. Die Unterlagen wurden den Stellungnahmeberechtigten am 25. Juni 2020 übermittelt. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 6 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

### **B-3 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer**

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.



**B-4 Übersicht über die Abgabe von Stellungnahmen**

**B-4.1 Institutionen/Organisationen, denen Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde**

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
<b>Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5 SGB V</b>		
Bundesärztekammer	06.08.2020	Verzicht auf Teilnahme an mündlicher Anhörung.
Bundeszahnärztekammer	06.08.2020	Mitteilung, dass die Bundeszahnärztekammer hierzu keine Stellungnahme abgibt, da die zahnärztliche Berufsausübung von den geplanten Änderungen nicht betroffen ist.
<b>Stellungnahmeberechtigte gemäß § 91 Absatz 5a SGB V</b>		
Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit	16.07.2020	Mitteilung, dass auf die Abgabe einer Stellungnahme verzichtet wird.
<b>Jeweils einschlägige in der AWMF organisierte Fachgesellschaften gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V</b>		
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie	01.07.2020	
Deutsche Schmerzgesellschaft		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	05.08.2020	
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Immunogenetik		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Deutsche Gesellschaft für Immunologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin gemeinsam mit Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	04.08.2020	
Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	04.08.2020	
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
<b><i>Jeweils einschlägige nicht in der AWMF organisierte Fachgesellschaften aus der Liste nach 1. Kapitel § 9 Absatz 5 Verfo (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V)</i></b>		
Arbeitsgemeinschaft für Gen-Diagnostik		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening	28.07.2020	
<b><i>Maßgebliche Spitzenorganisationen der Medizinproduktehersteller gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V</i></b>		
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband der Hörgeräte-Industrie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesinnungsverband für Orthopädie-Technik		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.

Stellungnahmeberechtigte	Eingang der Stellungnahme	Bemerkungen
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband Gesundheits-IT		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Bundesverband Medizintechnologie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Europäische Herstellervereinigung für Kompressionstherapie und orthopädische Hilfsmittel		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Deutscher Industrieverband für optische, medizinische und mechatronische Technologien		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Verband CPM Therapie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Verband der Deutschen Dental-Industrie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Verband der Diagnostica-Industrie	06.08.2020	Zustimmung zum Beschlussentwurf, Verzicht auf Abgabe einer inhaltlichen Stellungnahme.
Verband Deutscher Zahntechniker-Innungen		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Zentralverband Elektrotechnik- und Elektroindustrie		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
Zentralvereinigung medizintechnischer Fachhändler, Hersteller, Dienstleister und Berater		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
<b>betreffener Medizinproduktehersteller (gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 2 SGB V)</b>		
Bio-Rad Laboratories GmbH		Es wurde keine Stellungnahme abgegeben.
<b>Stellungnahme der Gendiagnostik-Kommission nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz</b>		
Gendiagnostik-Kommission	06.08.2020	Hinweise, keine Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 GenDG
	29.01.2021	Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 GenDG

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „*Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen*“ sowie die Schreiben der Gendiagnostik-Kommission sind in der Anlage 3 dargestellt.

**B-5 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Den Stellungnehmern wurden die nachgenannten Unterlagen übermittelt.

**B-5.1 Beschlusstentwurf, Tragende Gründe, Auszüge aus der Kinder-RL: Kapitel I. Erweitertes Neugeborenen-Screening sowie Anlage 3 der Kinder-RL: Elterninformation zum erweiterten Neugeborenen-Screening**

**B-5.1.1 Beschlusstentwurf**

Stand: 25.06.2020

# Beschlusstentwurf



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Screening auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen

Vom TT. Monat 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. Monat 2020 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), zuletzt geändert am 14. Mai 2020 (BAnz AT 29.05.2020 B6), wie folgt zu ändern:

I. Die Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. § 13 wird wie folgt geändert:

a. In Absatz 1 Satz 1

Position DKG/GKV-SV/KBV/KZBV	Position PatV
wird das Wort „Immundefekten“ ersetzt durch die Wörter „Defekten des Blut- und Immunsystems“.	wird nach den Wörtern „endokrinen Störungen“ ein Komma und das Wort „Hämoglobinopathien“ eingefügt.

b. In Absatz 2 wird

Position DKG/GKV-SV/KBV/KZBV	Position PatV
das Wort „Immundefekte“ ersetzt durch die Wörter „Defekte des Blut- und Immunsystems“.	nach den Wörtern „endokrinen Störungen“ ein Komma und das Wort „Hämoglobinopathien“ eingefügt.

2. § 17 wird wie folgt geändert:

a. Dem Absatz 1 wird folgende Nummer 15 angefügt:

„15. Sichelzellerkrankung“

b. Dem Absatz 2 wird folgender Satz angefügt:

„Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 15 wird mit den Messmethoden Tandemmassenspektrometrie

Position GKV-SV/KBV/KZBV/PatV	Position DKG zusätzlich
und Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Kapillarelektrophorese

durchgeführt.“

3. § 18 wird wie folgt geändert:
  - a. Nach Absatz 2 wird folgender Absatz 3 eingefügt:

„(3) Abweichend von Absatz 2 ist keine zweite Laboruntersuchung für die Zielerkrankung Sichelzellerkrankung gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 durchzuführen. Ergibt dieses Screening einen positiven Befund, ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen. Nach Vorliegen eines positiven Screeningergebnisses soll eine genetische Beratung durch eine dafür qualifizierte Ärztin/einen qualifizierten Arzt angeboten werden.“
  - b. Der bisherige Absatz 3 wird Absatz 4.
  
4. § 22 wird wie folgt geändert:
  - a. Absatz 1 Satz 1 wird wie folgt gefasst:

„Wenn die Untersuchung aus der Blutprobe des Kindes im Labor den Verdacht auf das Vorliegen einer der Zielkrankheiten ergibt, ist der Einsender unverzüglich zu unterrichten und – mit Ausnahme im Falle des Screenings auf Sichelzellerkrankung nach § 17 Absatz 1 Nummer 15 – zur Entnahme einer Kontrollblutprobe aufzufordern.“
  - b. In Absatz 1 Satz 4 und Absatz 5 Satz 4 wird jeweils das Wort „Stoffwechselspezialisten“ ersetzt durch die Wörter „pädiatrischen Stoffwechselspezialisten“ und werden jeweils nach dem Wort „Endokrinologen“ die Wörter „oder Hämatologen“ eingefügt.
  
5. § 24 wird wie folgt geändert:
  - a. In Absatz 1 werden nach dem Wort „Tandemmassenspektrometrie“ die Wörter „, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie“  

Position DKG zusätzlich
, der Kapillarelektrophorese“

eingefügt.
  - b. In Absatz 2 werden jeweils nach dem Wort „Tandemmassenspektrometrien“ die Wörter „, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien“  

Position DKG jeweils zusätzlich
, der Kapillarelektrophoresen“

eingefügt.
  
6. In § 25 werden in Absatz 3 2. Spiegelstrich nach dem Wort „Endokrinologen“ die Wörter „oder Hämatologen“ eingefügt.
  
7. § 28 wird wie folgt geändert:
  - a. Die Absatzbezeichnung „(1)“ wird gestrichen.
  - b. Absatz 2 wird aufgehoben.

8. Die Anlage 3 wird wie folgt geändert:

- a. Die Überschrift „Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon- und des Immunsystems bei Neugeborenen“ wird wie folgt gefasst:

„Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon-, Blut- und des Immunsystems bei Neugeborenen“.

- b. Unter der Überschrift „Auf welche Krankheiten wird untersucht?“ werden nach den Wörtern „(Severe combined Immunodeficiency, SCID)“ ein Komma und das Wort „Sichelzellerkrankheit“ eingefügt.

- c. Der Text unter der Überschrift „Können diese Krankheiten geheilt werden?“ wird wie folgt geändert:

aa) Satz 1 wird wie folgt gefasst: „Alle genannten Stoffwechseldefekte, endokrinen Störungen sowie Blut- und Immundefekte sind angeboren und können in den meisten Fällen nicht geheilt werden.“

bb) Satz 3 wird wie folgt gefasst: „Die Behandlung besteht in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankung z. B. in einer Spezialdiät oder der Einnahme von bestimmten Medikamenten oder in der Beratung und Anleitung zu präventiven Maßnahmen für die Eltern.“

*[Änderung unter Buchstabe d. unter Vorbehalt der Prüfung der GEKO gem. § 16 Abs. 2 GenDG]*

- d. Nach der Unterschriftenzeile „Datum, Unterschrift aufklärende Person“ werden die Sätze „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) hat die GEKO die Einführung der Screenings befürwortet.“ wie folgt gefasst:

„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, schwere kombinierte Immundefekte (SCID) und Sichelzellerkrankheit hat die GEKO die Einführung der Screenings befürwortet.“

- e. Nach den Wörtern „Schwere kombinierte Immundefekte (SCID): Völliges Fehlen einer Immunabwehr: bereits im Säuglingsalter hohe Infektanfälligkeit gepaart mit Infektionskomplikationen. Strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen. Therapie mit Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, Enzymersatztherapie. 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).“ wird folgender Absatz eingefügt:

„Sichelzellerkrankheit:

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 durch Versacken des Blutes in der Milz. Behandlungsansatz umfasst Aufklärung und Anleitung zu Verhaltensmaßnahmen, Infektionsprophylaxe (z. B. Impfungen), lebenslange strukturierte Überwachung, Gabe von Hydroxycarbamid und ggf. Transfusionen (vor größeren Eingriffen oder bei/zur



Vermeidung von Komplikationen). Unbehandelt kann es etwa ab dem 3. Lebensmonat zu Symptomen kommen (Häufigkeit ca. 1/3 950)."

II. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**B-5.1.2 Tragende Gründe**

Stand: 25.06.2020

# Tragende Gründe



## zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen

Vom TT. Monat 2020

### Inhalt

1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	3
2.2	Nutzenbewertung.....	4
2.2.1	Gegenstand der Nutzenbewertung .....	4
2.2.2	Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts .....	5
2.2.3	Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG-Abschlussberichts durch den G-BA.....	6
2.3	Machbarkeit und Ausgestaltung eines SCD-Screenings .....	6
2.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SCD-Screenings .....	9
2.4.1	Notwendigkeit für die Aufnahme von SCD als 15. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS).....	10
2.5	Wirtschaftlichkeit.....	13
2.6	Fazit: Empfehlung für ein SCD-Screening .....	13
3.	Gesetzliche Stellungnahmeverfahren .....	14
3.1	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V .....	14
3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG) .....	14
3.3	Würdigung der Stellungnahmen.....	14
4.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
5.	Verfahrensablauf .....	15
6.	Fazit .....	15
	Anlagen.....	16
Anlage I	IQWiG Abschlussbericht; Stand: 25.07.2019 .....	16

Stand: 25.06.2020

Anlage II Dokumentation Expertenanhörung .....16

Stand: 25.06.2020

## 1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 26 Absatz 2 i. V. m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 Fünftes Buch 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 den 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 Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 12. März 2018 auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss wird das Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) aufgenommen, da hierfür eine positive Entscheidung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen gemäß § 26 Absatz 2 i. V. m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 SGB V getroffen wurde. Berücksichtigt wurden die Ergebnisse des Abschlussberichts (S18-01; siehe Anlage 1) 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, einer gesonderten Expertenanhörung (siehe Anlage 2) sowie die Auswertung der Stellungnahmen im Rahmen des gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahrens.

### 2.1 Medizinischer Hintergrund<sup>1</sup>

Die Sichelzellerkrankheit (SCD) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, der eine genetisch bedingte Hämoglobinanomalie zugrunde liegt (eine sogenannte Hämoglobin-S-Mutation [HbS-Mutation]). Neben der homozygoten Sichelzellerkrankheit (SCD-S/S) gibt es kombinierte heterozygote Formen (compound-heterozygot), die zum klinischen Bild der Sichelzellerkrankheit führen. Häufig liegt eine Kombination mit einer  $\beta$ -Thalassämie (SCD-S/ $\beta$ -Thalassämie) oder einer Mutation für die Hämoglobinvariante HbC (SCD-S/C) vor. Daneben sind weitere, seltene Kombinationen bekannt.

Die Hämoglobinmoleküle in den Erythrozyten sind für den Sauerstofftransport im Blut verantwortlich. Ein Hämoglobinmolekül setzt sich aus 4 Aminosäureketten (Globinen) zusammen. Das Hämoglobin A (HbA), das physiologische Haupthämoglobin gesunder Erwachsener, besteht aus 2  $\alpha$ - und 2  $\beta$ -Globinen. Bei der SCD kommt es aufgrund einer Punktmutation im  $\beta$ -Globin codierenden Gen (sogenannte HbS-Mutation) zum Austausch

<sup>1</sup> Auf der Grundlage des IQWiG Abschlussberichts S18-01, Stand: 25.07.2019

Stand: 25.06.2020

einer Aminosäure im  $\beta$ -Globin; die Glutaminsäure wird durch Valin ersetzt. Ein solches Sichelzelloxyhämoglobin (HbS) unterscheidet sich in seinen strukturellen Eigenschaften von dem HbA.

Sichelzelloxyhämoglobine verkleben faserartig miteinander, wenn die Hämoglobinmoleküle den Sauerstoff abgegeben haben. Diese HbS-Fasern schädigen die Erythrozyten und verleihen ihnen eine sichelförmige Gestalt. Solche pathologischen Erythrozyten haben im Vergleich zu den gesunden, runden Erythrozyten eine verkürzte Lebensdauer und zerfallen schneller (sogenannte Hämolyse). Dies führt meist zu einer chronischen hämolytischen Anämie. Zudem sind Sichelzellen weniger flexibel, dadurch ist die Blutviskosität erhöht und es kommt zu rezidivierenden und meist schmerzhaften Gefäßverschlüssen (Vasookklusion).

Der Schweregrad und der Zeitpunkt einer Manifestation von Symptomen und Komplikationen bei der SCD variieren. Da im Fötus vorwiegend fetales Hämoglobin F (HbF) gebildet wird, das im Gegensatz zum HbA nicht aus 2  $\alpha$ - und 2  $\beta$ -Globinen, sondern aus 2  $\alpha$ - und 2  $\gamma$ -Globinen besteht, macht sich die durch die Mutation im  $\beta$ -Globin-Gen genetisch angelegte SCD erst nach der Geburt bemerkbar, wenn das pränatal dominierende HbF zunehmend durch HbS ersetzt wird. Erst ungefähr ab dem 3. Lebensmonat liegt HbS in einer solchen Konzentration vor, dass es zu Symptomen kommen kann.

Die hämolytische Anämie, die erhöhte Blutviskosität und die Vasookklusion haben zur Folge, dass die Sauerstoffversorgung der Gewebe reduziert ist. Eine chronische Schädigung fast aller Organe kann die Folge sein.

Zu den akuten Organkomplikationen zählen zerebrale Infarkte, das akute Thoraxsyndrom, Nierenversagen, Milzinfarkte, Milzsequestration, Sepsis und aplastische Anämie. Dehydratation, Hypoxie, Fieber und Infektionen wirken als auslösende Faktoren für die Symptome und Komplikationen.

Frühe Behandlungsansätze zielen zumeist darauf ab, die Symptome und Komplikationen auslösenden Faktoren und vasookklusive Krisen zu vermeiden.

Die deutsche Leitlinie des Konsortiums der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) empfiehlt zur Behandlung von Sichelzellerkrankten neben präventiven Verhaltensmaßnahmen, wie die Aufklärung über Anzeichen akuter Komplikationen und die Anleitung zu Verhaltensmaßnahmen, eine Infektionsprophylaxe inklusive Impfungen sowie eine lebenslange strukturierte Langzeitüberwachung und Therapie von Sichelzellerkrankten. Diese Präventionsmaßnahmen sind erforderlich um Komplikationen aufgrund häufig wiederkehrenden Infektionen zu vermeiden. Empfohlen wird die Gabe von Hydroxycarbamid, evtl. präoperative Transfusionen vor größeren Eingriffen, Transfusionen bei oder zur Vermeidung von Komplikationen und als kurativer Ansatz die Stammzelltransplantation (vgl. IQWiG Abschlussbericht S18-01, Stand: 25.07.2019).

## 2.2 Nutzenbewertung

### 2.2.1 Gegenstand der Nutzenbewertung

Die vorliegende Nutzenbewertung hatte zum Ziel, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ein Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen mit keinem Screening zu vergleichen.

Stand: 25.06.2020

### 2.2.2 Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts<sup>2</sup>

Als vergleichende Studie der Screeningkette wurde King 2007 identifiziert. Die Studie beschreibt ein Interventionsprogramm zum Neugeborenen-Screening auf SCD in Jamaika und vergleicht dessen Ergebnisse mit denen einer historischen Kohorte einer Beobachtungsstudie gleicher geografischer Herkunft, der Jamaican Sickle Cell Cohort Study.

Das Screeningprogramm in King 2007 sah vor, dass eine differenzierende Bestätigungsdagnostik in der 4. bis 6. Lebenswoche erfolgen sollte. Mit der bestätigten Diagnose einer SCD-S/S war das Interventionsziel verknüpft, die diagnostizierten Kinder vor dem 4. Lebensmonat in die weiteren Maßnahmen des Programms einzubinden. Dies bedeutete, dass die Eltern ihre Kinder vor deren 4. Lebensmonat in einer der beteiligten Kliniken zur Erstberatung vorstellen sollten. Bei der Erstberatung wurden die Eltern bezüglich der Sichelzellerkrankung geschult und dazu angeleitet, bei ihrem Kind eine Milzpalpation durchzuführen. Ab dem 4. Lebensmonat sollten die Kinder eine Penizillin-Prophylaxe erhalten und bis zum 5. Lebensjahr alle 3 Monate (nach dem 5. Lebensjahr alle 6 Monate) routinemäßig untersucht werden.

Die vergleichende Studie der Screeningkette (King 2007) wurde als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet. Dies lag an der historischen Kontrollgruppe und der fehlenden Confounderkontrolle. Die Daten wurden retrospektiv aus der Praxis erhoben, daher ist von fehlender Verblindung auszugehen. Zudem gab es keine Angaben zu Baseline-daten, da es sich jedoch um Neugeborene aus einer Region handelt, kann von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden (siehe AB 18-01 S. 8).

Die Ergebnisse zur Mortalität aus der vergleichenden Studie der Screeningkette (King 2007) zeigen bei Neugeborenen mit homozygoter Sichelzellerkrankung (SCD-S/S) einen **dramatischen Effekt zugunsten eines Neugeborenen-Screenings auf SCD** in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und mit weiteren Interventionsmaßnahmen (Interventionsgruppe) im Vergleich zu keiner Screeningstrategie beziehungsweise einer Diagnosestellung ohne weitere Maßnahmen (Vergleichsgruppe), vgl. AB 18-01 S. 8 ff.

Im Ergebnis des IQWiG Abschlussberichts S18-01 wird dargestellt, dass ein Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankung, an das sich weitere Interventionen wie eine Angehörigenberatung und infektionsprophylaktische Maßnahmen anschließen, im Vergleich zu keinem Screening einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Vermeidung von Todesfällen unter den betroffenen Kindern zeigt. Dieser Anhaltspunkt für einen Nutzen stützt sich auf eine retrospektive, historisch vergleichende Screeningstudie mit einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse, jedoch dramatisch großem Interventionseffekt. Laufende Studien zur Screeningkette wurden nicht identifiziert. Anhand der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie zur Screeningkette kann keine Aussage darüber getroffen werden, welche diagnostischen Testverfahren geeignet sind, Neugeborene mit SCD im Rahmen des in Deutschland durchgeführten Neugeborenen-screenings zu identifizieren. Daher wurden zur Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren ergänzend Studien zur **diagnostischen Güte** betrachtet. Genauere Darstellung vgl. IQWiG-Abschlussbericht S18-01 S. 9 ff.

<sup>2</sup> Auf Grundlage des IQWiG Abschlussberichts S18-01, Stand: 25.07.2019

Stand: 25.06.2020

In zwei Studien wurde zur Auswertung der Filterkartenblutproben die Tandemmassenspektrometrie (TMS) durchgeführt. Falsch-positive Ergebnisse traten nicht auf (PPV 100; 95 %-KI: [78,5 bzw. 64,6; 100]). Bei drei weiteren Studien, bei denen die Auswertung mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC) erfolgte, wurden ebenfalls keine falsch-positiven Ergebnisse berichtet (PPV 100; 95 %-KI: [51,0, 64,6 bzw. 78,5; 100]). Auch das Verfahren der Isoelektrische Fokussierung (IEF) aus der Studie Lin 2004 erzeugte kein falsch-positives Ergebnis (PPV 100; 95 %-KI: [20,7; 100] bei einem positiv getesteten Neugeborenen). Das ELISA-Verfahren (PPV 2,4; 95 %-KI: [0,8; 6,8]) sowie eine PCR-Analyse (PPV 3,2; 95 %-KI: [1,1; 9,0]) wiesen in den zwei eingeschlossenen Studien falsch-positive Neugeborene aus, was vor allem daran liegt, dass diese Testverfahren nicht nur im Falle der Krankheit, sondern auch bei bloßer Trägereigenschaft positive Testergebnisse liefern.

Die Datenlage aus diesen Studien reichte nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen. Der positive prädiktive Wert einzelner Studien zeigt aber, dass es geeignete Testverfahren gibt, um Neugeborene mit Sichelzellerkrankung zu identifizieren. Von den mittels TMS und HPLC identifizierten Kindern waren alle tatsächlich von einer Sichelzellerkrankung betroffen.

### 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, die einen deutlichen Vorteil einer frühen Diagnose verbunden mit weiteren Interventionen wie eine Angehörigenberatung und infektionsprophylaktischen Maßnahmen bei Kindern mit SCD zeigt.

Ebenso wurde dargestellt, dass mehrere diagnostische Testverfahren geeignet sind, Neugeborene mit SCD im Rahmen des in Deutschland durchgeführten Neugeborenen-Screenings zu identifizieren. Der G-BA fokussiert im Weiteren auf 2 (DKG-Position: 3) Testverfahren, die bereits zuverlässig in deutschen Studien zur Diagnostik der SCD angewandt werden.

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung werden als eine Grundlage für die Beratungen zur Ausgestaltung eines SCD-Screenings herangezogen.

## 2.3 Machbarkeit und Ausgestaltung eines SCD-Screenings

Das Screening auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen dient dem Zweck der Identifikation einer rezessiv vererbten Erkrankung, die bei homozygotem als auch compound-heterozygotem Erbgang zu gesundheitlichen Störungen führt. Aus dem Antrag zur Bewertung geht hervor, dass unter dem Begriff „Sichelzellerkrankung“ alle Phänotypen mit Krankheitswert zusammengefasst werden, bei denen der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin über 50 % liegt. Heterozygote Anlagenträger, deren HbS-Anteil  $\leq 50$  % ausmacht, erkranken nicht an einer SCD.

Insoweit steht laut Gendiagnostikgesetz der Identifikation einer heterozygoten Anlagenträgerschaft des untersuchten Kindes als Zufallsbefund – aufgrund der Zweckbestimmung des Screenings – nichts entgegen.

Stand: 25.06.2020

Das SCD-Screening beruht auf dem qualitativen Nachweis der Abwesenheit von HbA bei gleichzeitiger Anwesenheit von HbS.

Mit den Testverfahren -TMS, HPLC (Position DKG: und Kapillarelektrophorese (CE))- werden auch heterozygote Anlagenträger identifiziert. Es kann jedoch zwischen homozygoten, compound-heterozygoten und heterozygoten Befunden unterschieden werden, da der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin sicher bestimmt werden kann. Die Darstellung der Befundung einer Anlagenträgerschaft kann bei den o. g. Tests eingeschränkt werden (siehe Anlage 2 Dokumentation Expertenanhörung). Für nicht-einwilligungsfähige Personen gelten § 14 GenDG und die Regeln der entsprechenden Richtlinie der GEKO. Im Entwurf zur Neufassung der Richtlinie Genetische Reihenuntersuchungen wird dazu ausgeführt, dass unter anderem eine klinisch nicht-relevante heterozygote Anlageträgerschaft für eine rezessive Erkrankung, die im Rahmen einer zulässigen genetischen Reihenuntersuchung festgestellt und ausschließlich für die Familienplanung der untersuchten Person relevant wird, vor deren Einwilligungsfähigkeit nicht mitgeteilt werden soll.

Als geeignete Testverfahren, um Neugeborene mit SCD zu identifizieren werden im IQWiG-Abschlussbericht die TMS und die HPLC genannt, da diese Testverfahren in den berücksichtigten Studien einen PPV von 100 % aufweisen, d. h. die identifizierten Neugeborenen waren alle tatsächlich von der SCD betroffen (siehe 2.2.2).

**Position DKG zusätzlich:**

In der vom IQWiG herangezogenen Studie Lobitz 2018 wurde neben der TMS die Kapillarelektrophorese (CE) als bereits etabliertes Verfahren zur Diagnose der SCD angewendet. Auch für die CE ergibt sich aus dieser Studie, die im deutschen Versorgungskontext mit 29079 Neugeborenen durchgeführt wurde, ein PPV von 100 %. Die CE wurde außerdem in einer Expertenanhörung neben der TMS und der HPLC als für das SCD-Screening in Deutschlang geeignet eingeschätzt (siehe Anlage 2 Dokumentation Expertenanhörung S.7-9).

Beide (DKG: Alle drei) Testverfahren sind etablierte Laborverfahren, die aufgrund der breiten Anwendung vom Laborpersonal beherrscht werden. Einzig die TMS wird zudem im Rahmen des ENS bereits eingesetzt.

In der Zusammenschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die TMS, die HPLC

**Position DKG zusätzlich:**

und die CE

geeignete Testverfahren sind, um Erkrankte und Träger einer SCD im Rahmen des ENS diagnostisch zu erfassen.

Mit den Testverfahren ist es möglich bereits anhand der ersten Trockenblutkarte (TBK) und einer entsprechenden Wiederholung aus der gleichen Blutprobe zuverlässig zwischen auffälligem und unauffälligem Screeningbefund zu unterscheiden. Eine zweite Laboruntersuchung im Rahmen des Screenings anhand einer zweiten Blutprobe – wie sie i. d. R. für alle weiteren Zielerkrankungen bei auffälligem ersten Screening im ENS gemäß § 18 Absatz 2 der Kinder-RL durchgeführt werden muss - ist daher nicht erforderlich (Anlage 2 Dokumentation Expertenanhörung). Dementsprechend kann auf eine zweite Trockenblutkarte verzichtet und die Eltern können mit den Kindern direkt zur Konfirmationsdiagnostik überwiesen werden. Dieses Vorgehen führt zu einer Zeitersparnis und somit auch zur



Stand: 25.06.2020

Verkürzung der Verunsicherung der Eltern vom Zeitpunkt des Screeningbefunds bis zum Ergebnis der Abklärungsdiagnostik (vgl. Abbildung 1).

Die Regelungen in § 20 der Kinder-RL zum Zeitpunkt der Probenentnahmen gelten uneingeschränkt für das Screening auf SCD. Transfusionen oder eine zu frühe Abnahme der Blutprobe bei Frühgeburtlichkeit können das Screeningergebnis verfälschen (siehe Expertenanhörung).

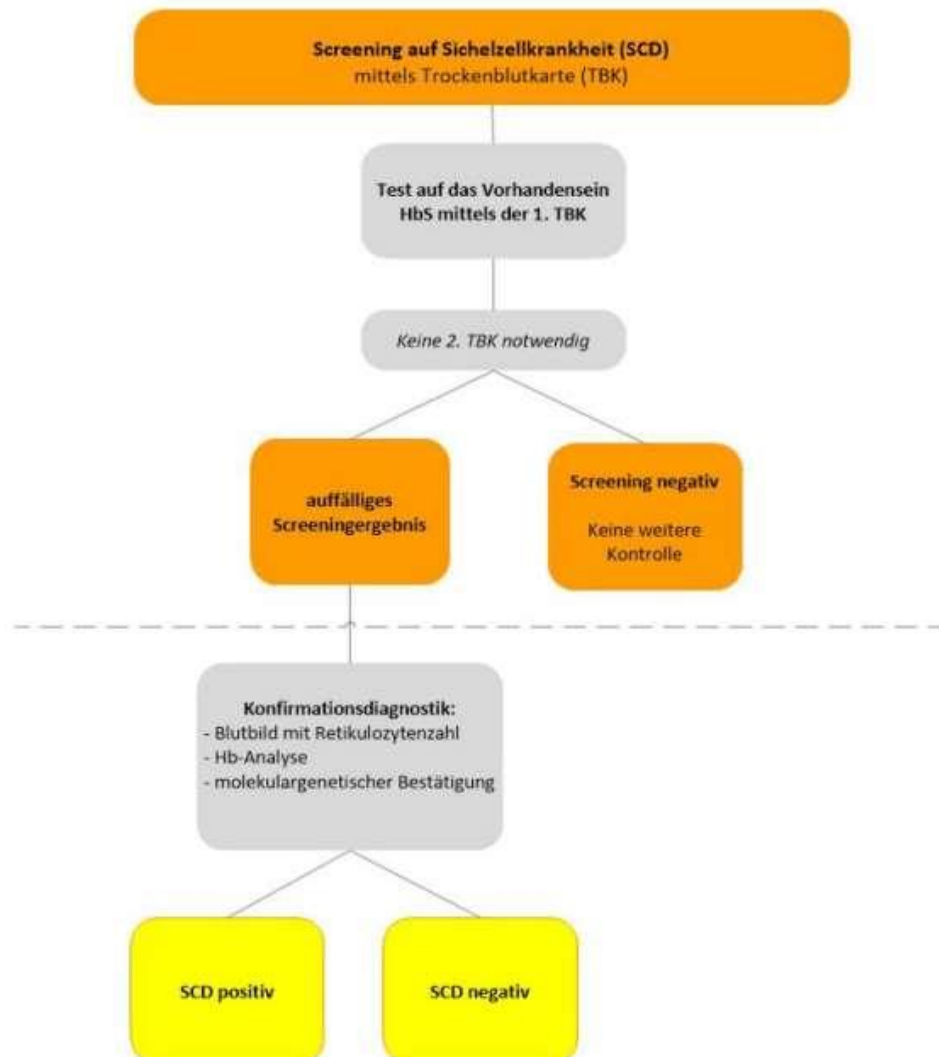


Abbildung 1. Darstellung des Screeningablaufs für die Zielerkrankung Sichelzellerkrankheit im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings.

Stand: 25.06.2020

In Studien<sup>3</sup> konnte gezeigt werden, dass im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings eine sichere Diagnose der SCD durchführbar ist. Die SCD-Diagnostik kann mit Trockenblutkarten durchgeführt werden. Für das Erweiterte Neugeborenen-Screening gemäß Kinder-RL wird in der 36. bis 72. Lebensstunde Venen- oder Fersenblut gewonnen, auf Filterpapierkarten getropft und hinsichtlich anderer Zielerkrankungen untersucht. Bisher fand laut einer Erhebung anhand von Routinedaten von AOK-versicherten Kindern der Geburtsjahrgänge 2009 und 2010 eine frühe Diagnosestellung, d. h. im 1. oder 2. Lebensquartal, nur in 15,4 % der Fälle statt. Der Median der Diagnosestellung liegt aktuell bei Quartal 7.<sup>4</sup> Die SCD soll daher für die sichere Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes als weitere Zielerkrankung im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings diagnostiziert werden.

**PatV-Position zusätzlich:**

Mit dem Screening auf SCD werden auch andere Erkrankungen erkannt, wie z. B. Beta-Thalassämie.

#### 2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SCD-Screenings

Verlässliche Angaben zur Prävalenz und zur Anzahl der mit einer SCD geborenen Kinder in Deutschland gibt es lt. IQWiG Abschlussbericht nicht, jedoch wird geschätzt, dass etwa 3000 Menschen derzeit in Deutschland mit dieser Krankheit leben. Laut einer Erhebung anhand von AOK-Daten der Geburtsjahrgänge 2009 und 2010 liegt die Prävalenz unter AOK-Versicherten bei 0,196 je 1000 Neugeborenen. Für Deutschland ergibt sich daraus eine Prävalenz von ca. 150 betroffenen Neugeborenen pro Jahr. Die globale Prävalenz der SCD wird auf 2,28 je 1000 geschätzt.

Laut der deutschen Leitlinie des Konsortiums der GPOH werden Patienten im späten Säuglings- und Kleinkindalter mit einer SCD typischerweise mit einem Hand-Fuß-Syndrom, d.h. durch eine wegen einer Gefäßverschlusskrise verursachte schmerzhafte Schwellung der Finger- und Zehenknochen, durch eine Milzsequestrationskrise, d.h. durch eine plötzlich auftretende Anämie mit rascher Vergrößerung der Milz mit starker Retikulozytose oder durch eine schwere Infektion aufgrund bekapselter Erreger wie Pneumokokken auffällig. Die akute Milzsequestration ist eine lebensbedrohliche Komplikation der SCD. Sie gilt als zweithäufigste Todesursache von Patienten mit SCD in der ersten Lebensdekade. In der Regel sind Kinder im Alter von 3 Monaten bis 5 Jahren betroffen. Eine akute Milzsequestration wurde aber auch bei jüngeren Kindern (im Alter von 5 Wochen) beobachtet.<sup>5</sup>

Sofern die SCD-Diagnostik nicht bereits aufgrund einer positiven Familienanamnese erfolgt, wird die Diagnose SCD im Säuglings- und Kleinkindalter häufig erst nach dem Auftreten der ebengenannten lebensbedrohlichen Komplikationen gestellt.

Um lebensbedrohliche Milzsequestrationskrisen sowie schwere Infektionen zu vermeiden bzw. vorzubeugen, bedarf es einer frühen Diagnostik mit einhergehender Infektionsprophylaxe sowie Aufklärung, Beratung und Anleitung der Eltern in dieser sensiblen Lebensphase kurz nach der Geburt eines Kindes.

<sup>3</sup> Lobitz *et al.* Annals of Hematology (2019) 98:47–53 sowie im IQWiG AB 18-01

<sup>4</sup> IQWiG AB 18-01 Stand: 25.07.2019

<sup>5</sup> AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Stand: 25.06.2020

In einer Stellungnahme des GPOH Konsortiums Sichelzellkrankheit wird dazu ausgeführt:

„Die Eltern bzw. Sorgeberechtigten müssen außerdem in wiederholten Gesprächen über die Bedeutung von Fieber bei Kindern mit Sichelzellkrankheit und über die Symptome der Anämie und der akuten Hämolyse informiert werden. Dies schließt auch die Anleitung zur Milzpalpation zur Früherkennung einer akuten Milzsequestration ein. Die Milzpalpation erfordert Übung, die nur durch wiederholte Durchführung unter Aufsicht erworben werden kann. Darüber hinaus sollten betroffene Kinder einen Notfallausweis erhalten und die Eltern/Sorgeberechtigten mit Informationsmaterial ausgestattet werden. All diese Maßnahmen könnten nicht mehr sicher vor der Manifestation einer Sichelzellkrankheit abgeschlossen werden, falls das Screening zu einem späteren Zeitpunkt, z. B. im Rahmen der U3, erfolgen sollte.“<sup>6</sup>

Ziel eines Neugeborenen-Screenings auf SCD ist die frühere Identifikation und Behandlung von Kindern, um die frühe Morbidität und Mortalität (vgl. Tabelle 15 im Abschlussbericht S18-01 S. 41) von Säuglingen und Kleinkindern mit unerkannter SCD zu reduzieren.

Das IQWiG stellte fest, dass ein Neugeborenen-Screening auf Sichelzellkrankheit, an das sich unmittelbar nach der Diagnose weitere Interventionen wie eine Angehörigenberatung und infektionsprophylaktische Maßnahmen anschließen, im Vergleich zu keinem Screening einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Vermeidung von Todesfällen unter den betroffenen Kindern zeigt.

#### **2.4.1 Notwendigkeit für die Aufnahme von SCD als 15. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS)**

Aufgrund der Gefahr einer akuten Milzsequestration, die bereits auch bei Kindern im Alter von 5 Wochen als lebensbedrohliche Komplikation der SCD diagnostiziert wird, ist die Notwendigkeit für die Aufnahme als 15. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening gegeben.

Aus der Diagnose „Sichelzellkrankheit“ ergeben sich unmittelbare Konsequenzen. Als rechtfertigend für eine Screeninguntersuchung aller Neugeborenen wird die Notwendigkeit der sofortigen Initiierung der Aufklärung, Beratung zur Infektionsprophylaxe und der Anleitung der Eltern zur Früherkennung von schweren Infektionen und akuten Anämie-Episoden gesehen.<sup>6</sup> Die Ausgestaltung des Screenings soll auf dem bestehenden ENS basieren. Somit kann eine systematische Kontaktaufnahme zur gesamten Zielpopulation, die Aufklärung und Einwilligung zum Screening, die Bereitstellung von Informationsmaterial über die Zielerkrankung sowie die Übermittlung der Ergebnisse als auch die Weiterleitung in die Abklärungsdiagnostik sichergestellt werden.

Die Regelungen zum Erweiterten Neugeborenen-Screening wurden durch den Beschluss des G-BA vom 16. Dezember 2010 an das Gendiagnostikgesetz angepasst.

Bei den bisherigen Zielerkrankungen des ENS handelt es sich um Stoffwechseldefekte, endokrine und immunologische Störungen, die bei frühzeitiger Diagnose gut behandelt werden können. Zur Sicherstellung der Qualität des Screenings ist der optimale Zeitkorridor von 48 bis maximal 72 Stunden zwischen Geburt und Durchführung des Screenings einzuhalten.

---

<sup>6</sup> GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit Stellungnahme

Stand: 25.06.2020

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 SCD 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 einer äußerst zeitkritischen Behandlungsnotwendigkeit – teilweise von den Anforderungen des GenDG ab. Unbeschadet und in Kenntnis dessen ist es dennoch vorliegend geboten, das Screening auf SCD im Rahmen des ENS vorzunehmen.

Das Ergebnis der Konfirmationsdiagnostik (vgl. Abbildung 1) nach auffälligem Screeningbefund soll bis spätestens zum 28. Lebensstag vorliegen, um die entsprechenden präventiven Maßnahmen einleiten zu können. Hierzu werden die bewährten Benachrichtigungsstrukturen des ENS verwendet. Dadurch soll die Durchführung der Konfirmationsdiagnostik innerhalb von 5 Werktagen sichergestellt werden, um die sich daran anschließenden Maßnahmen – insbesondere Aufklärung und Anleitung der Eltern sowie Infektionsprophylaxe – schnellstmöglich einleiten zu können.

Dies bedeutet auch, dass Eltern u. a. die Milzpalpation erlernen und sicher in der täglichen Anwendung beherrschen sollen. Aus der Literatur ist bekannt, dass diese Maßnahme zu einer deutlichen Verringerung der Letalität aufgrund einer Milzsequestration führt.<sup>7</sup>

Eltern betroffener Kinder sollen Komplikationen sicher erkennen und adäquat auf diese reagieren können. Laut GPOH-Leitlinie sollten die Eltern über die Krankheit und die möglichen Komplikationen informiert werden. Hierbei soll konkret folgender Inhalt vermittelt werden:

- Bedeutung der Durchführung einer regelmäßigen Infektionsprophylaxe (z. B. Penizillin)
- Bedeutung der Einhaltung von Impfterminen
- Verhalten bei Fieber
- Erkennen von klinischen Zeichen der Anämie
- Erkennen von klinischen Zeichen der Hämolyse
- Heimische Milzpalpation durch die Eltern bei jedem Wickeln und
- Erkennen einer Milzsequestration (inkl. praktischer Übung)
- Das Mitführen eines Notfallausweises wird geraten

All diese Maßnahmen könnten nicht mehr sicher vor der Manifestation einer Sichelzellerkrankung abgeschlossen werden, falls das Screening zu einem späteren Zeitpunkt, z. B. im Rahmen der U3, erfolgen sollte.<sup>8</sup> Zumal ein Screening auf Krankheiten immer mit Verunsicherung verbunden ist und zu Ängsten vor dem Ergebnis führt. Durch ein weiteres Screening aller Kinder zu einem späteren Zeitpunkt würden alle Familien zusätzlich zum Neugeborenen-Screening ein zweites Mal belastet.

Insbesondere die akut bedrohlichen Komplikationen (u. a. Sepsis, Milzsequestration, aplastische Krise) und ihre Warnzeichen (u. a. Fieber, Milzvergrößerung, Anämie) müssen den Eltern gegenwärtig sein und unmittelbar zur Arztvorstellung führen.

<sup>7</sup> Emond, et al. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. J Pediatr 1985; 107:201-206.

<sup>8</sup> GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit Stellungnahme

Stand: 25.06.2020

Eine Infektionsprophylaxe mit Penizillin wird bereits ab dem 3. Lebensmonat empfohlen (GPOH, Stellungnahme Dr. Lobitz), um das erhöhte Risiko einer Infektion mit bekapselten Erregern aufgrund der funktionellen Asplenie zu verringern. Eine SCD kann eine funktionelle Asplenie hervorrufen. In einem solchen Fall ist die Milz zwar vorhanden, aber nicht funktionsfähig. Neben der regelmäßigen Einnahme einer oralen Penizillinprophylaxe gilt für alle Patienten mit SCD die Standardimpfungen nach den Empfehlungen der STIKO konsequent ab dem zweiten Lebensmonat umzusetzen, dies gilt insbesondere für die Impfungen gegen Haemophilus influenzae Typ b und Pneumokokken. Aufgrund der funktionellen Asplenie bei Patienten mit SCD enthalten die STIKO-Impfempfehlungen im Vergleich zu den Standardempfehlungen für alle Kinder ein erweitertes Impfschema. Danach sollen asplenische Kinder bereits ab dem Alter von 2 Monaten mit einem 4-valenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff (Meningokokken der Serogruppen ACWY) geimpft werden (vgl. [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr\\_Grunderkrankungen/FAQ01.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr_Grunderkrankungen/FAQ01.html)). Als Meningokokken-Standardimpfung aller Kinder empfiehlt die STIKO ab einem Alter von 12 Monaten die einmalige Injektion eines Impfstoffs gegen Meningokokken der Serogruppe C.

Der frühestmöglichen Diagnose und den beschriebenen präventiven Maßnahmen im Neugeborenenalter wird eine hohe Relevanz zugeschrieben, da genau dadurch die Mortalität der SCD im Vergleich zu einer späteren Diagnosestellung ab dem 3. Lebensmonat entscheidend reduziert wird.<sup>9</sup>

Daher wird vorliegend das Screening auf SCD 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 Kinder-RL in den §§ 13-28 durchgeführt werden kann.

Mit Integration in das bestehende ENS als 15. Zielerkrankung wird auf bereits in der Versorgung existierende Strukturen, wie akkreditierte Labore für die Screeningdiagnostik sowie flächendeckend wohnortnahe Kliniken als auch spezialisierte hämatoonkologische Einrichtungen für die Abklärungsdiagnostik und Weiterbetreuung der Kinder und Eltern zurückgegriffen, wie im Expertengespräch von der GPOH überzeugend dargelegt wurde (siehe Anlage: Expertengespräch). Da die Sichelzellerkrankung aufgrund einer Veränderung der Erythrozyten, die Bestandteil des Blutes sind, hervorgerufen wird, ist spezielles hämatologisches Fachwissen erforderlich. Über 60 bundesweit verteilte Kliniken bieten eine kinderhämatologische Betreuung an. 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 SCD im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings 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 sieht der Beschlussentwurf vor, das Screening auf SCD als 15. Zielerkrankung in das ENS im § 17 Absatz 1 Kinder-RL aufzunehmen.

<sup>9</sup> Vichinsky et al, Newborn Screening for Sickle Cell Disease: Effect on Mortality Pediatrics, 1988, 81 (6) 749-755

Stand: 25.06.2020

## 2.5 Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung einer Früherkennung auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen ist es prinzipiell notwendig, in einem erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diese Methode sowie andererseits die Auswirkungen ihres Einsatzes zu quantifizieren, um schließlich die beiden Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit nicht zur Verfügung stehen, konnte keine dieser Methode entsprechende Bewertung der Wirtschaftlichkeit vorgenommen werden.

In der Expertenanhörung wurde Schätzungen aus Pilotprojekten zu Folge Routinekosten von 2,50 bis 3 Euro pro Probe angegeben. Diese bezogen sich auf ein bereits im Erweiterten Neugeborenen-Screening etabliertes Verfahren, die Tandemmassenspektrometrie. Für weitere Laborverfahren wird eine Vergleichbarkeit der Kosten angenommen. Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die gegen die Wirtschaftlichkeit eines Screenings auf SCD im Rahmen des ENS sprechen.

## 2.6 Fazit: Empfehlung für ein SCD-Screening

Aufgrund der ersten Einschätzungen, der Erkenntnisse der Nutzenbewertung des IQWiG sowie unter Einbindung von Experten, werden die Voraussetzungen nach § 26 Absatz 2 i.V.m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 SGB V für ein Screening auf SCD bei Neugeborenen als erfüllt angesehen. Der G-BA kommt zu dem Ergebnis, das Screening auf SCD bei Neugeborenen als 15. Zielerkrankung für das Erweiterte Neugeborenen-Screening einzuführen.

Stand: 25.06.2020

### **3. Gesetzliche Stellungnahmeverfahren**

#### **3.1 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V**

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung hat am TT. Monat JJJJ die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5, 5a und § 92 Abs. 7d SGB V beschlossen. Am TT. Monat JJJJ wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum TT. Monat JJJJ eingeleitet.

#### **Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V**

*GF: wird noch ergänzt*

#### **Stellungnahme der Bundeszahnärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V**

*GF: wird noch ergänzt*

#### **Stellungnahme des Bundesbeauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit gemäß § 91 Abs. 5a SGB V**

*GF: wird noch ergänzt*

#### **Stellungnahmen gemäß § 92 Abs. 7d SGB V**

*GF: wird noch ergänzt*

#### **3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG)**

*GF: wird noch ergänzt*

#### **3.3 Würdigung der Stellungnahmen**

*GF: wird noch ergänzt*

### **4. Bürokratiekostenermittlung**

*GF: wird noch ergänzt*

Stand: 25.06.2020

**5. Verfahrensablauf**

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
12.03.2018		Antrag der KBV auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen
17.05.2018	Plenum	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen
28.06.2018	UA MB	Beschluss zur Veröffentlichung des Beratungsthemas ‚Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen‘ im Bundesanzeiger
28.06.2018	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit der Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen
25.07.2019		Vorlage des IQWiG-Abschlussberichtes S18-01 ‚Screening auf Sichelzellkrankheit (SCD) bei Neugeborenen‘
TT. Monat JJJJ	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs.1b, 7d SGB V
TT. Monat JJJJ	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
TT. Monat JJJJ	UA MB	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen, Abschluss der vorbereitenden Beratungen, Beschlussempfehlung
TT. Monat JJJJ	Plenum	Beschlussfassung
TT. Monat JJJJ		Prüfung des Beschlusses durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

**6. Fazit**

*GF: wird noch ergänzt*

Berlin, den TT. Monat 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
  
Prof. Hecken



Stand: 25.06.2020

**Anlagen**

**Anlage I IQWiG Abschlussbericht; Stand: 25.07.2019**

**Anlage II Dokumentation Expertenanhörung**

Hinweis: Die Anlage I und Anlage II der Tragenden Gründe (Stand: 25.06.2020) sind in Anlage 1 und Anlage 2 dargestellt (siehe Anlagenverzeichnis).

**B-5.1.3 Auszüge aus der Kinder-RL: Kapitel I. Erweitertes Neugeborenen-Screening sowie Anlage 3 der Kinder-RL: Elterninformation zum erweiterten Neugeborenen-Screening**

Stand: 25.06.2020

Auszüge aus der Kinder-Richtlinie Abschnitt C, Kapitel I

Fassung vom :

Letzte Änderung :

In Kraft getreten am :

**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, [Position PatV: Hämoglobinopathien] Defekten des Blut- und Immunsystemsdefekten 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, [Position PatV: Hämoglobinopathien] Defekte des Blut- und Immunsystems und Immundefekte.

**§ 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 Eltern (Personensorgeberechtigten) des Neugeborenen sind vor der Durchführung des Screenings eingehend und mit Unterstützung eines Informationsblatts entsprechend Anlage 3 durch den verantwortlichen Arzt (§ 19 Absatz 1) aufzuklären. Wird die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger geleitet, kann die Aufklärung durch diese erfolgen, wenn die Rückfragemöglichkeit an 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.

Stand: 25.06.2020

(3) Nach der Aufklärung ist eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen. Die Personensorgeberechtigten 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 und den Umfang der mit der Filterpapierkarte weiterzugebenden personenbezogenen Daten. Die Einwilligung hat gegenüber der Person zu erfolgen, die die Aufklärung nach Absatz 1 durchgeführt hat und ist mit der Unterschrift zumindest eines Elternteiles (Personensorgeberechtigten) zu dokumentieren. Die Eltern erklären mit ihrer Einwilligung zum Screening, dass personenbezogene Daten an die Labore übermittelt werden dürfen. Als Nachweis der vorliegenden Einwilligung gegenüber dem durchführenden Labor gilt auch 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.

#### § 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. Isovalerianacidämie (IVA).
13. Tyrosinämie Typ I
14. Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)
15. Sichelzellerkrankheit

(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). 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**

Stand: 25.06.2020

**Messmethoden Tandemmassenspektrometrie, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie [Position DKG zusätzlich: Kapillarelektrophorese] durchgeführt.**

Für das SCID-Screening können als Messmethoden 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 Nutzung, Speicherung oder Weitergabe ist nicht zulässig. Die im Rahmen des Screenings erhobenen Daten dürfen ausschließlich zu dem Zweck verwendet werden, die vorgenannten Zielkrankheiten zu erkennen und zu behandeln.

## 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) Zur zuverlässigen Diagnose ist bei einem ersten auffälligen Befund sofort eine zweite Laboruntersuchung 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 Befund 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/qualifizierte Ärztin angeboten werden, außer es liegt ein eindeutig negatives Ergebnis vor.

(3) Abweichend von Absatz 2 ist keine zweite Laboruntersuchung für die Zielerkrankung Sichelzellerkrankung gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 durchzuführen. Ergibt dieses Screening einen positiven Befund, ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen. Nach Vorliegen eines positiven Screeningergebnisses soll eine genetische Beratung durch eine dafür qualifizierte Ärztin/einen qualifizierten Arzt angeboten werden.

(4) Zwischen der Abnahme der Probe und der Übermittlung eines auffälligen Befunds sollen nicht mehr als 72 Stunden liegen.

### § 19 Durchführungsverantwortung

(1) Der Leistungserbringer, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat, ist für die Durchführung des Screenings verantwortlich. Der Leistungserbringer (im Folgenden „Einsender“ genannt) hat das Labor mit der Analyse der zugesandten Proben zu beauftragen. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet, so soll sie/er in gegenseitigem Einvernehmen eine verantwortliche Ärztin/einen verantwortlichen Arzt benennen. Ist eine Benennung ausnahmsweise nicht möglich, hat die Hebamme/der Entbindungspfleger, das Screening in eigener Verantwortung durchzuführen, wenn die Rückfragemöglichkeit an eine Ärztin/einen Arzt gewährleistet ist. Durch die Probenübermittlung an eine/n nach § 23 berechnigte/n Laborärztin/Laborarzt wird dieser/diesem die Verantwortung für die Laboruntersuchungen nach § 17 und die Befundübermittlungen nach § 22 übertragen.

Stand: 25.06.2020

(2) Auch ohne Durchführungsverantwortung nach Absatz 1 hat sich die/der die U2-Früherkennungsuntersuchung beim Neugeborenen durchführende Ärztin/Arzt 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 (Personensorgeberechtigten) daher über die Notwendigkeit einer termingerechten zweiten Laboruntersuchung informiert werden.

(3) Die erste Probenentnahme soll 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.

#### § 21 Probenentnahme und Probenbearbeitung

(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 Kinderuntersuchungsheft 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 berechnete Ärztin/berechnigten Arzt zu senden.

(5) Das Entnahme-Datum soll zugleich Proben-Versand-Datum sein.

(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.

#### § 22 Befundübermittlung

(1) Wenn die Untersuchung aus der Blutprobe des Kindes im Labor den Verdacht auf das Vorliegen einer der Zielkrankheiten ergibt, ist der Einsender unverzüglich zu unterrichten und – mit Ausnahme im Falle des Screenings auf Sichelzellerkrankheit nach § 17 Absatz 1 Nummer 15 – zur Entnahme einer Kontrollblutprobe aufzufordern. Dabei ist auf die Notwendigkeit einer schnellen, fachkompetenten Abklärung und Weiterbetreuung ausdrücklich und mit Bezug auf die befundete Zielkrankheit hinzuweisen. Dem Einsender ist zu empfehlen, schnellstmöglich

Stand: 25.06.2020

Kontakt zu den Eltern (Personensorgeberechtigten) aufzunehmen. Außerdem sind ihm Kontaktmöglichkeiten (insbesondere Telefonnummern) zu den nächsterreichbaren Zentren mit **pädiatrischen** Stoffwechselspezialisten oder Endokrinologen **oder Hämatologen** sowie spezialisierten immunologischen Einrichtungen mit 24-stündiger Erreichbarkeit mitzuteilen.

(2) Datum und Uhrzeit der Befundübermittlung, der Informationsempfänger und das vereinbarte Vorgehen sind zu dokumentieren.

(3) Für ihre Erreichbarkeit zum Zeitpunkt der möglichen Befundübermittlung sind die Telefonnummern und Adressen des Einsenders und Eltern (Personensorgeberechtigte) auf einem abtrennbaren Teil der Filterpapierkarte anzugeben. Die schriftliche Einwilligung der Personensorgeberechtigten gemäß § 16 umfasst grundsätzlich die Übermittlung der personenbezogenen Daten, insbesondere der Telefonnummer und Adresse, zum Zwecke der unmittelbaren Kontaktaufnahme im Sinne von Absatz 4. Nach abgeschlossener Diagnostik, Befundübermittlung und Abrechnung sind die Kontaktdaten unverzüglich zu löschen und die weiteren personenbezogenen Daten zu pseudonymisieren.

(4) Bei pathologischen Befunden erfolgt eine unverzügliche Befundweitergabe, mündlich und schriftlich, von der Laborärztin/vom Laborarzt an den Einsender. Im Falle der Nichterreichbarkeit des verantwortlichen Einsenders ist die Laborärztin/der Laborarzt berechtigt, den Befund unmittelbar den Personensorgeberechtigten mitzuteilen, wenn dies zur Abwendung unmittelbarer Gefahren für die Gesundheit des Kindes erforderlich ist und wenn deren schriftliche Einwilligung vorliegt. Die Laborärztin/der Laborarzt hat den Befund entsprechend Absatz 5 mitzuteilen.

(5) Der Einsender informiert unverzüglich die Eltern (Personensorgeberechtigten). Dabei ist auf die Notwendigkeit einer schnellen, fachkompetenten Abklärung und Weiterbetreuung ausdrücklich hinzuweisen. Datum und Uhrzeit der Befundübermittlung, der Informationsempfänger und das vereinbarte Vorgehen sind zu dokumentieren. Außerdem sind den Personensorgeberechtigten Kontaktmöglichkeiten (insbesondere Telefonnummern) zu den nächsterreichbaren Zentren mit **pädiatrischen** Stoffwechselspezialisten oder Endokrinologen **oder Hämatologen** sowie spezialisierten immunologischen Einrichtungen mit 24-stündiger Erreichbarkeit mitzuteilen.

(6) Unauffällige Befunde werden dem Einsender schriftlich mitgeteilt. Die Eltern (Personensorgeberechtigten) werden ohne Vorliegen eines auffälligen Befundes nur auf ihre ausdrückliche Nachfrage vom Einsender informiert.

### 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

Stand: 25.06.2020

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, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, [Position DKG zusätzlich: der Kapillarelektrophorese] und der quantitativen oder semi-quantitativen PCR 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 von Tandemmassenspektrometrien, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, [Position DKG zusätzlich: der Kapillarelektrophoresen] und quantitativen oder semi-quantitativen PCR dadurch in geeigneter Weise belegt, dass sie/er entweder
  - die Erbringung von 20 000 Tandemmassenspektrometrien, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, [Position DKG zusätzlich: der Kapillarelektrophoresen] und quantitativen oder semi-quantitativen PCR für das Jahr glaubhaft macht, welches dem vorgesehenen Tag der Genehmigung vorausgeht, oder
  - die regelmäßige Erbringung von Tandemmassenspektrometrien, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, [Position DKG zusätzlich: der Kapillarelektrophoresen] und quantitativen oder semi-quantitativen PCR 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, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, [Position DKG zusätzlich: der Kapillarelektrophoresen] und quantitativen oder semi-quantitativen PCR sollen diese im Rahmen eines Fachkolloquiums u. a. anhand der Beurteilung einer Fallsammlung geklärt werden.

Stand: 25.06.2020

#### § 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 (DAkkS 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 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 Laborgeräteeuwartung 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 am Tage des Proben-Eingangs die Laboruntersuchung durchgeführt und pathologische Befunde übermittelt werden. Die Laborleistung ist zumindest von Montag bis Samstag vorzuhalten.

(4) Die die Laborleistungen erbringenden Ärztinnen/Ärzte müssen im ersten Quartal jedes Jahres der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung einen Qualitätsbericht über ihre Leistungen nach dieser Richtlinie im vorangegangenen Jahr vorlegen. Der Bericht muss Angaben zu der untersuchten Zahl der Proben, der pathologischen Fälle, der Endbefunde, der Recall-Raten, Abnahme- und Versandzeiten und Angaben zur Befundübermittlung enthalten. Für die Leistungen innerhalb eines Labors kann ein gemeinsamer Bericht erstellt werden; die Angaben nach Satz 2 müssen aber auf die einzelne Ärztin/den einzelnen Arzt zurückführbar sein. Die Kassenärztlichen Vereinigungen stellen diese Berichte den Krankenkassen und dem G-BA zur Verfügung.

#### § 27 Dokumentation der Laborleistungen

(1) Die Laborleistungen sind auf dem Mustervordruck nach Anlage 4 der eingesandten Filterpapierkarte zu dokumentieren.

(2) Das Labor muss die Einhaltung der jeweils gültigen Datenschutzbestimmungen gewährleisten.



Stand: 25.06.2020

(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 Anpassung

(4) Spätestens zwei Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie soll der zuständige Unterausschuss des G-BA den Erfolg des erweiterten Neugeborenen-Screenings prüfen und erforderliche Änderungen der Bestimmungen empfehlen.

~~(2) Die Erfüllung der Anforderungen an die Labore gemäß § 5 Absatz 2 GenDG (§ 23 Absatz 1 Satz 2) ist bis zum 1. Februar 2011 keine Voraussetzung für die Erteilung von Genehmigungen oder die Abrechnung von Laborleistungen.~~

### Anlage 3 Elterninformation zum Erweiterten Neugeborenen-Screening

#### ERWEITERTES NEUGEBORENEN-SCREENING

Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels des Hormon-, Blut- und des Immunsystems 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 seit über 30 Jahren bei allen Neugeborenen Blutuntersuchungen statt. Diese Untersuchung wurde nun wesentlich verbessert, weitere behandelbare Erkrankungen sind in die Untersuchung eingeschlossen worden.

Wann und wie wird untersucht?

Im Laufe des zweiten bis dritten Lebensstages (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.

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, Isovalerialacidämie, Tyrosinämie Typ I, Schwere

Stand: 25.06.2020

kombinierte Immundefekte (Severe combined Immunodeficiency, SCID), **Sichelzellerkrankheit** (Krankheiten nachfolgend beschrieben).

In der Summe findet man bei ungefähr einem von 1 000 Neugeborenen eine angeborene Erkrankung. 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.

Aus dieser Untersuchung allein lassen sich keine Aussagen über familiäre Risiken ableiten.

Wer erfährt das Testergebnis?

In jedem Falle erhält der Einsender der Blutprobe innerhalb weniger Tage einen schriftlichen Befund vom Screeninglabor. In dringenden Fällen wird unverzüglich zusätzlich 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.

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.

Können diese Krankheiten geheilt werden?

Alle genannten Stoffwechseldefekte, endokrinen Störungen **und sowie Blut- und Immundefekte** sind angeboren und können in den meisten Fällen nicht geheilt werden. Jedoch können die Auswirkungen dieser angeborenen Störungen mit einer entsprechend frühzeitigen Behandlung vermieden oder zumindest vermindert werden. Die Behandlung besteht **in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankung** z. B. in einer Spezialdiät oder der Einnahme von bestimmten Medikamenten **oder in der Beratung und Anleitung von präventiven Maßnahmen für die Eltern**. 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 nur die oben genannten Zielerkrankungen sowie die Weitergabe der personenbezogenen Angaben zur Durchführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings.

Wir sind mit der Durchführung der Untersuchung und der Übermittlung der hierfür vorgesehenen Angaben einverstanden.

Stand: 25.06.2020

Datum, Unterschrift mindestens eines/r Personensorgeberechtigten

Datum, Unterschrift aufklärende Person

unter Vorbehalt der Prüfung der GEKO gem. § 16 Abs. 2 GenDG.:

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) **und Sichelzellkrankheit** 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, Leberversagen, 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).

**Isovalerianacidämie**

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).

Stand: 25.06.2020

#### 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).

#### Sichelzellerkrankheit

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 und ggf. Transfusionen. Unbehandelt kann es etwa ab dem 3. Lebensmonat zu Symptomen kommen (Häufigkeit ca. 1/3 950).

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.

Stand: 25.06.2020

Auszüge aus der Kinder-Richtlinie Abschnitt C, Kapitel I

Fassung vom :

Letzte Änderung :

In Kraft getreten am :

## 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, [*Position PatV: Hämoglobinopathien*] Defekten des Blut- und Immunsystemsdefekten 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, [*Position PatV: Hämoglobinopathien*] Defekte des Blut- und Immunsystems und Immundefekte.

#### § 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 Eltern (Personensorgeberechtigten) des Neugeborenen sind vor der Durchführung des Screenings eingehend und mit Unterstützung eines Informationsblatts entsprechend Anlage 3 durch den verantwortlichen Arzt (§ 19 Absatz 1) aufzuklären. Wird die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger geleitet, kann die Aufklärung durch diese erfolgen, wenn die Rückfragemöglichkeit an 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.

Stand: 25.06.2020

(3) Nach der Aufklärung ist eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen. Die Personensorgeberechtigten 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 und den Umfang der mit der Filterpapierkarte weiterzugebenden personenbezogenen Daten. Die Einwilligung hat gegenüber der Person zu erfolgen, die die Aufklärung nach Absatz 1 durchgeführt hat und ist mit der Unterschrift zumindest eines Elternteiles (Personensorgeberechtigten) zu dokumentieren. Die Eltern erklären mit ihrer Einwilligung zum Screening, dass personenbezogene Daten an die Labore übermittelt werden dürfen. Als Nachweis der vorliegenden Einwilligung gegenüber dem durchführenden Labor gilt auch 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.

#### § 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. Isovalerianacidämie (IVA).
13. Tyrosinämie Typ I
14. Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)
15. Sichelzellerkrankheit

(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). 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**

Stand: 25.06.2020

**Messmethoden Tandemmassenspektrometrie, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie [Position DKG zusätzlich: Kapillarelektrophorese] durchgeführt.**

Für das SCID-Screening können als Messmethoden 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 Nutzung, Speicherung oder Weitergabe ist nicht zulässig. Die im Rahmen des Screenings erhobenen Daten dürfen ausschließlich zu dem Zweck verwendet werden, die vorgenannten Zielkrankheiten zu erkennen und zu behandeln.

## 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) Zur zuverlässigen Diagnose ist bei einem ersten auffälligen Befund sofort eine zweite Laboruntersuchung 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 Befund 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/qualifizierte Ärztin angeboten werden, außer es liegt ein eindeutig negatives Ergebnis vor.

(3) Abweichend von Absatz 2 ist keine zweite Laboruntersuchung für die Zielerkrankung Sichelzellerkrankung gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 durchzuführen. Ergibt dieses Screening einen positiven Befund, ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen. Nach Vorliegen eines positiven Screeningergebnisses soll eine genetische Beratung durch eine dafür qualifizierte Ärztin/einen qualifizierten Arzt angeboten werden.

(4) Zwischen der Abnahme der Probe und der Übermittlung eines auffälligen Befunds sollen nicht mehr als 72 Stunden liegen.

### § 19 Durchführungsverantwortung

(1) Der Leistungserbringer, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat, ist für die Durchführung des Screenings verantwortlich. Der Leistungserbringer (im Folgenden „Einsender“ genannt) hat das Labor mit der Analyse der zugesandten Proben zu beauftragen. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet, so soll sie/er in gegenseitigem Einvernehmen eine verantwortliche Ärztin/einen verantwortlichen Arzt benennen. Ist eine Benennung ausnahmsweise nicht möglich, hat die Hebamme/der Entbindungspfleger, das Screening in eigener Verantwortung durchzuführen, wenn die Rückfragemöglichkeit an eine Ärztin/einen Arzt gewährleistet ist. Durch die Probenübermittlung an eine/n nach § 23 berechnete/n Laborärztin/Laborarzt wird dieser/diesem die Verantwortung für die Laboruntersuchungen nach § 17 und die Befundübermittlungen nach § 22 übertragen.

Stand: 25.06.2020

(2) Auch ohne Durchführungsverantwortung nach Absatz 1 hat sich die/der die U2-Früherkennungsuntersuchung beim Neugeborenen durchführende Ärztin/Arzt 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 (Personensorgeberechtigten) daher über die Notwendigkeit einer termingerechten zweiten Laboruntersuchung informiert werden.

(3) Die erste Probenentnahme soll 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.

#### § 21 Probenentnahme und Probenbearbeitung

(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 Kinderuntersuchungsheft 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) Das Entnahme-Datum soll zugleich Proben-Versand-Datum sein.

(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.

#### § 22 Befundübermittlung

(1) Wenn die Untersuchung aus der Blutprobe des Kindes im Labor den Verdacht auf das Vorliegen einer der Zielkrankheiten ergibt, ist der Einsender unverzüglich zu unterrichten und – mit Ausnahme im Falle des Screenings auf Sichelzellerkrankheit nach § 17 Absatz 1 Nummer 15 – zur Entnahme einer Kontrollblutprobe aufzufordern. Dabei ist auf die Notwendigkeit einer schnellen, fachkompetenten Abklärung und Weiterbetreuung ausdrücklich und mit Bezug auf die befundene Zielkrankheit hinzuweisen. Dem Einsender ist zu empfehlen, schnellstmöglich



Stand: 25.06.2020

Kontakt zu den Eltern (Personensorgeberechtigten) aufzunehmen. Außerdem sind ihm Kontaktmöglichkeiten (insbesondere Telefonnummern) zu den nächsterreichbaren Zentren mit **pädiatrischen** Stoffwechselspezialisten oder Endokrinologen **oder Hämatologen** sowie spezialisierten immunologischen Einrichtungen mit 24-stündiger Erreichbarkeit mitzuteilen.

(2) Datum und Uhrzeit der Befundübermittlung, der Informationsempfänger und das vereinbarte Vorgehen sind zu dokumentieren.

(3) Für ihre Erreichbarkeit zum Zeitpunkt der möglichen Befundübermittlung sind die Telefonnummern und Adressen des Einsenders und Eltern (Personensorgeberechtigte) auf einem abtrennbaren Teil der Filterpapierkarte anzugeben. Die schriftliche Einwilligung der Personensorgeberechtigten gemäß § 16 umfasst grundsätzlich die Übermittlung der personenbezogenen Daten, insbesondere der Telefonnummer und Adresse, zum Zwecke der unmittelbaren Kontaktaufnahme im Sinne von Absatz 4. Nach abgeschlossener Diagnostik, Befundübermittlung und Abrechnung sind die Kontaktdaten unverzüglich zu löschen und die weiteren personenbezogenen Daten zu pseudonymisieren.

(4) Bei pathologischen Befunden erfolgt eine unverzügliche Befundweitergabe, mündlich und schriftlich, von der Laborärztin/vom Laborarzt an den Einsender. Im Falle der Nichterreichbarkeit des verantwortlichen Einsenders ist die Laborärztin/der Laborarzt berechtigt, den Befund unmittelbar den Personensorgeberechtigten mitzuteilen, wenn dies zur Abwendung unmittelbarer Gefahren für die Gesundheit des Kindes erforderlich ist und wenn deren schriftliche Einwilligung vorliegt. Die Laborärztin/der Laborarzt hat den Befund entsprechend Absatz 5 mitzuteilen.

(5) Der Einsender informiert unverzüglich die Eltern (Personensorgeberechtigten). Dabei ist auf die Notwendigkeit einer schnellen, fachkompetenten Abklärung und Weiterbetreuung ausdrücklich hinzuweisen. Datum und Uhrzeit der Befundübermittlung, der Informationsempfänger und das vereinbarte Vorgehen sind zu dokumentieren. Außerdem sind den Personensorgeberechtigten Kontaktmöglichkeiten (insbesondere Telefonnummern) zu den nächsterreichbaren Zentren mit **pädiatrischen** Stoffwechselspezialisten oder Endokrinologen **oder Hämatologen** sowie spezialisierten immunologischen Einrichtungen mit 24-stündiger Erreichbarkeit mitzuteilen.

(6) Unauffällige Befunde werden dem Einsender schriftlich mitgeteilt. Die Eltern (Personensorgeberechtigten) werden ohne Vorliegen eines auffälligen Befundes nur auf ihre ausdrückliche Nachfrage vom Einsender informiert.

### 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

Stand: 25.06.2020

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, *der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, [Position DKG zusätzlich: der Kapillarelektrophorese]* und der quantitativen oder semi-quantitativen PCR 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 von Tandemmassenspektrometrien, *der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, [Position DKG zusätzlich: der Kapillarelektrophoresen]* und quantitativen oder semi-quantitativen PCR dadurch in geeigneter Weise belegt, dass sie/er entweder
  - die Erbringung von 20 000 Tandemmassenspektrometrien, *der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, [Position DKG zusätzlich: der Kapillarelektrophoresen]* und quantitativen oder semi-quantitativen PCR für das Jahr glaubhaft macht, welches dem vorgesehenen Tag der Genehmigung vorausgeht, oder
  - die regelmäßige Erbringung von Tandemmassenspektrometrien, *der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, [Position DKG zusätzlich: der Kapillarelektrophoresen]* und quantitativen oder semi-quantitativen PCR 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, *der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien, [Position DKG zusätzlich: der Kapillarelektrophoresen]* und quantitativen oder semi-quantitativen PCR sollen diese im Rahmen eines Fachkolloquiums u. a. anhand der Beurteilung einer Fallsammlung geklärt werden.

Stand: 25.06.2020

#### § 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 (DAkKS 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 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 Laborgeräteeuwartung 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 am Tage des Proben-Eingangs die Laboruntersuchung durchgeführt und pathologische Befunde übermittelt werden. Die Laborleistung ist zumindest von Montag bis Samstag vorzuhalten.

(4) Die die Laborleistungen erbringenden Ärztinnen/Ärzte müssen im ersten Quartal jedes Jahres der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung einen Qualitätsbericht über ihre Leistungen nach dieser Richtlinie im vorangegangenen Jahr vorlegen. Der Bericht muss Angaben zu der untersuchten Zahl der Proben, der pathologischen Fälle, der Endbefunde, der Recall-Raten, Abnahme- und Versandzeiten und Angaben zur Befundübermittlung enthalten. Für die Leistungen innerhalb eines Labors kann ein gemeinsamer Bericht erstellt werden; die Angaben nach Satz 2 müssen aber auf die einzelne Ärztin/den einzelnen Arzt zurückführbar sein. Die Kassenärztlichen Vereinigungen stellen diese Berichte den Krankenkassen und dem G-BA zur Verfügung.

#### § 27 Dokumentation der Laborleistungen

(1) Die Laborleistungen sind auf dem Mustervordruck nach Anlage 4 der eingesandten Filterpapierkarte zu dokumentieren.

(2) Das Labor muss die Einhaltung der jeweils gültigen Datenschutzbestimmungen gewährleisten.

Stand: 25.06.2020

(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 Anpassung

(4) Spätestens zwei Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie soll der zuständige Unterausschuss des G-BA den Erfolg des erweiterten Neugeborenen-Screenings prüfen und erforderliche Änderungen der Bestimmungen empfehlen.

~~(2) Die Erfüllung der Anforderungen an die Labore gemäß § 5 Absatz 2 GenDG (§ 23 Absatz 1 Satz 2) ist bis zum 1. Februar 2011 keine Voraussetzung für die Erteilung von Genehmigungen oder die Abrechnung von Laborleistungen.~~

### Anlage 3 Elterninformation zum Erweiterten Neugeborenen-Screening

#### ERWEITERTES NEUGEBORENEN-SCREENING

Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels des Hormon-, Blut- und des Immunsystems 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 seit über 30 Jahren bei allen Neugeborenen Blutuntersuchungen statt. Diese Untersuchung wurde nun wesentlich verbessert, weitere behandelbare Erkrankungen sind in die Untersuchung eingeschlossen worden.

Wann und wie wird untersucht?

Im Laufe des zweiten bis dritten Lebensstages (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.

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, Isovalerialacidämie, Tyrosinämie Typ I, Schwere

Stand: 25.06.2020

kombinierte Immundefekte (Severe combined Immunodeficiency, SCID), **Sichelzellerkrankheit** (Krankheiten nachfolgend beschrieben).

In der Summe findet man bei ungefähr einem von 1 000 Neugeborenen eine angeborene Erkrankung. 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.

Aus dieser Untersuchung allein lassen sich keine Aussagen über familiäre Risiken ableiten.

Wer erfährt das Testergebnis?

In jedem Falle erhält der Einsender der Blutprobe innerhalb weniger Tage einen schriftlichen Befund vom Screeninglabor. In dringenden Fällen wird unverzüglich zusätzlich 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.

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.

Können diese Krankheiten geheilt werden?

Alle genannten Stoffwechseldefekte, endokrinen Störungen **und sowie Blut- und Immundefekte** sind angeboren und können in den meisten Fällen nicht geheilt werden. Jedoch können die Auswirkungen dieser angeborenen Störungen mit einer entsprechend frühzeitigen Behandlung vermieden oder zumindest vermindert werden. Die Behandlung besteht **in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankung** z. B. in einer Spezialdiät oder der Einnahme von bestimmten Medikamenten **oder in der Beratung und Anleitung von präventiven Maßnahmen für die Eltern**. 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 nur die oben genannten Zielerkrankungen sowie die Weitergabe der personenbezogenen Angaben zur Durchführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings.

Wir sind mit der Durchführung der Untersuchung und der Übermittlung der hierfür vorgesehenen Angaben einverstanden.

Stand: 25.06.2020

Datum, Unterschrift mindestens eines/r Personensorgeberechtigten

Datum, Unterschrift aufklärende Person

unter Vorbehalt der Prüfung der GEKO gem. § 16 Abs. 2 GenDG.:

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) **und Sichelzellkrankheit** 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, Leberversagen, 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).

**Isovalerianacidämie**

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).

Stand: 25.06.2020

#### 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 und ggf. Transfusionen. Unbehandelt kann es etwa ab dem 3. Lebensmonat zu Symptomen kommen (Häufigkeit ca. 1/3 950).

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.

**B-6 Schriftliche Stellungnahmen**

**B-6.1 Würdigung der fristgerecht eingegangenen Stellungnahmen der im Kapitel B-4.1 aufgeführten Institutionen / Organisationen**



Stand: 05.11.2020



## Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei  
Kindern (Kinder-Richtlinie): Screening auf  
Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Stellungnehmer	Reihenfolge nach Eingang der schriftlichen Stellungnahme beim G-BA
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie	01.07.2020
Bundesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit	16.07.2020 (Mitteilung, dass auf die Abgabe einer Stellungnahme verzichtet wird)
Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening	28.07.2020
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	04.08.2020
Gemeinsame Stellungnahme von Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin u. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	04.08.2020
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	05.08.2020
Bundesärztekammer	06.08.2020
Gendiagnostik-Kommission (Hinweise)	06.08.2020
Bundeszahnärztekammer	06.08.2020 (Mitteilung, dass die Bundeszahnärztekammer hierzu keine Stellungnahme abgibt, da die zahnärztliche Berufsausübung von den geplanten Änderungen nicht betroffen ist).
Verband der Diagnostica-Industrie	06.08.2020 (Zustimmung zum Beschlussentwurf, Verzicht auf Abgabe einer inhaltlichen Stellungnahme)

**1. Grundsätzliche Stellungnahmen und allgemeine Hinweise zum Beschlussentwurf**

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
1	<p><b>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie</b></p> <p>„[...] die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie unterstützt grundsätzlich die Einführung des Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen. Aufgrund der Zunahme betroffener Patienten in Deutschland und der Notwendigkeit, bereits frühzeitig Vorsorge- und Behandlungsmaßnahmen zu ergreifen ist, die Einführung des Screenings auf Sichelzellkrankheit medizinisch sinnvoll.“</p>	Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderung am Beschlussentwurf.
2	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening</b></p> <p>„Die DGNS begrüßt die Einführung eines Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung einer Sichelzellkrankheit und die Aufnahme dieser neuen Zielkrankheit in Abschnitt I „Erweitertes Neugeborenen-Screening“ der Kinder-Richtlinie.“</p>	Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderung am Beschlussentwurf.
3	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</b></p> <p>„Die DGKL e.V. begrüßt die Einführung eines Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung einer Sichelzellkrankheit und die Aufnahme dieser neuen Zielkrankheit in Abschnitt I „Erweitertes Neugeborenen-Screening“ der Kinder-Richtlinie und hat folgende Anmerkungen.“</p>	Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderung am Beschlussentwurf.
4	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin u. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie</b></p> <p>„[...] den Beschlussentwurf zur Änderung der Kinderrichtlinie (Screening auf Sichelzellkrankheit</p>	Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderung am Beschlussentwurf.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>bei Neugeborenen) und die hierfür aufgeführten „Tragenden Gründe“ begrüßen die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) und die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) außerordentlich. Wir sind davon überzeugt, dass die Einführung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen dazu geeignet ist, betroffene Kinder frühzeitig nach der Geburt und vor Einsetzen lebensgefährlicher Komplikationen zu identifizieren und dann langfristig zu schützen.</p> <p>Damit die Bestätigungsdiagnostik und reibungslose Einleitung der therapeutischen Maßnahmen ohne Zeitverlust erfolgen können, sind unserer Meinung aber zusätzlich Qualitätssicherungsmaßnahmen notwendig. Diese, wie auch einige weitere fachliche Ergänzungen zu Ihrem Beschlussentwurf, haben wir im Folgenden zusammengefasst.“</p> <p><i>Anm. G-BA: siehe Nrn. 9, 12, 18, 22, 29.</i></p> <p>„Diese Stellungnahme wurde von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) gemeinsam mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) erarbeitet und wird von der Deutschen Gesellschaft für Perinatalmedizin e. V. (DGPM) und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e. V. (API) unterstützt.“</p>		
5	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie</b></p> <p>„Wir begrüßen den Beschlussentwurf zum Screening auf Sichelzellerkrankheit (SCD) bei Neugeborenen, und die Gelegenheit zur Stellungnahme.</p> <p>Inzidenz und Prävalenz der Sichelzellerkrankheit sind in den letzten Jahren aufgrund von Immigration aus Regionen, in denen</p>	Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.	Keine Änderung am Beschlussentwurf.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>diese Erkrankung endemisch ist, deutlich gestiegen. Aus der Pädiatrie wurden in Deutschland vermehrt Todesfälle berichtet. In der internistischen Medizin steht bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankung vor allem die hohe Morbidität mit rezidivierenden Schmerzen im Skelettsystem bzw. Schmerzkrisen durch Gefäßverschlüsse, akutes Thorax-Syndrom, hämolytischer Anämie, Niereninsuffizienz, pulmonaler Insuffizienz, aseptischen Knochennekrosen, Osteoporose, Retinopathie, stummen ZNS-Infarkten mit neuro-psychiatrischer Symptomatik, Ulcera cruris u. a. im Vordergrund. Dies führt vor allem in Ballungsgebieten zu spürbaren Mehrbelastungen in den Notaufnahmen."</p> <p>„Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass das Screening selbst, d.h. die Laborleistung, nur ein winziger Baustein im Gesamtkonzept der optimalen Versorgung dieser Kinder ist. Diese beginnt mit der Information der Eltern. Personalknappheit an den Kliniken, fehlendes Wissen über die Sichelzellerkrankung auch bei den Ärztinnen und Ärzten, sprachliche Hürden, ethnische Besonderheiten - das sind nur einige der Probleme die es zu bedenken und zu lösen gilt um verlässlich und zeitnah Kontakt zu den betroffenen Familien zu realisieren, eine umfassende Aufklärung der Eltern zu bewerkstelligen und das Kind einer optimalen Behandlung und Betreuung zuzuführen.</p> <p>Zur wirksamen Umsetzung sind umfassende Konzepte zur Optimierung der gesamten Versorgungskette erforderlich."</p>		
6	<p><b>Bundesärztekammer</b></p> <p>„Die Bundesärztekammer unterstützt im Grundsatz den Beschlussentwurf</p>	<p>Die Möglichkeit der Abweichung ist nur in</p>	

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>zur Einführung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen Screenings.</p> <p>Die Bundesärztekammer weist jedoch anlässlich dieser Ergänzung erneut darauf hin, dass sie die Einhaltung der Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG), insbesondere des Arztvorbehaltes gemäß § 7 GenDG, nicht zuletzt im Interesse der Versorgungsqualität für unabdingbar hält.</p> <p>Soweit das Erweiterte Neugeborenen-Screening genetische Reihenuntersuchungen beinhaltet und die Untersuchung daher dem GenDG unterfällt, müssten dessen Voraussetzungen eingehalten werden. Dies gilt auch für die beabsichtigte Aufnahme der Sichelzellenkrankheit in den Katalog der Zielkrankheiten des Erweiterten Neugeborenen-Screenings. Zwar ist das medizinische Interesse erkennbar und nachvollziehbar, so früh wie möglich und auch in Situationen, in denen Ärzte nicht anwesend sind, die Untersuchung vornehmen zu können. Dies darf aber im Interesse der Versorgungsqualität und der Wirksamkeit einer notwendigen informierten Einwilligung nicht dazu führen, dass zwingende gesetzliche Bestimmungen umgangen werden.</p> <p>Das GenDG sieht für genetische Untersuchungen in mehreren Vorschriften einen Arztvorbehalt vor (insb. § 7 Abs. 1 S. 1 Alt. 1 GenDG, aber auch § 8 Abs. 1 S. 1, § 9 Abs. 1 S. 1 i.V.m. § 3 Nr. 5 GenDG). Ausnahmen davon sind nicht statuiert. Insbesondere ist eine Delegation z. B. der Aufklärung an eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger nicht zulässig. Aufklärung und Beratung sollten vielmehr durch entsprechend qualifizierte Ärztinnen und Ärzte erfolgen.</p>	<p>begründeten Einzelfällen zulässig, wenn alle zumutbaren Möglichkeiten zur Einhaltung der Vorgaben ausgeschöpft wurden.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Soweit daher in der Kinder-Richtlinie (insb. in § 16 Abs. 1 S. 2 und Abs. 3) Abweichungen bestimmt werden, sind diese nicht mit höherrangigem Gesetzesrecht vereinbar. Die vorgesehene Rückfragemöglichkeit kann schon aus zeitlichen Gründen eine wirksame „informierte“ Einwilligung vor der Untersuchung nicht zur Folge haben. § 16 Abs. 1 S. 2 Kinder-Richtlinie wäre daher – nach wie vor – zu streichen.</p> <p>Im Zuge der Anpassung der Kinder-Richtlinie an das GenDG hatte die Bundesärztekammer bereits in ihrer Stellungnahme vom 25.10.2010 auf diese Abweichungen vom GenDG hingewiesen.“</p>		
7	<p><b>Gendiagnostik-Kommission</b></p> <p>„1. Zur Kinder-Richtlinie</p> <p>Gerade im Hinblick auf die von Sichelzellkrankheit am häufigsten betroffenen Bevölkerungsgruppen ist dringlich ein Tracking zu fordern, das eine mögliche fehlende Wahrnehmung einer Kontrolluntersuchung bzw. Konfirmationsdiagnostik aufgrund sprachlicher und sozialer Barrieren bei den Eltern durch direktes Tätigwerden der Screeninglabore ausgleicht und so den Nutzen der genetischen Reihenuntersuchung sicherstellt.</p> <p>Dieses Tracking zur Nachverfolgung auffälliger Ergebnisse könnte unter § 25 Abs. 4 als Aufgabe den Screeninglaboren, soweit möglich in Zusammenarbeit mit regionalen Trackingzentren, zugeordnet werden. Aufgabe der Labore wäre dann die Sicherstellung, dass die Eltern über den auffälligen Befund bzw. eine notwendige Wiederholungsuntersuchung informiert werden, auch wenn der Kontakt der verantwortlichen ärztlichen Person oder des Behandlungszentrums zu den Eltern abgebrochen ist. In diesem Fall muss</p>	<p>Derzeit wird das Tracking z.T. von den etablierten Screening-Laboren als auch von bereits existierenden Trackingzentren übernommen. Die Durchführung ist bundeslandspezifisch geregelt.</p> <p>Für die Ausgestaltung eines einheitlichen Tracking-Verfahrens wird angestrebt, das gesamte Neugeborenen-Screening dahingehend zu prüfen und entsprechend anzupassen. Die Beratungen sollen im Anschluss an die Beschlussfassungen zu den Einzelzielerkrankungen (Sichelzellkrankheit, Spinale Muskelatrophie) aufgenommen werden.</p>	Keine Änderung am Beschlussentwurf.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>es dem Screeninglabor möglich sein, die Eltern direkt zu kontaktieren, um den Erfolg der genetischen Reihenuntersuchung zu gewährleisten. Die notwendige Einwilligung der Eltern zu einer Kontaktaufnahme durch das Screeninglabor könnte im Rahmen der Einwilligung zum Screening eingeholt werden.</p> <p>In Bezug auf §§ 26 und 28 der Kinder-Richtlinie möchte die GEKO darauf hinweisen, dass in der Neufassung ihrer Richtlinie zu den genetischen Reihenuntersuchungen in Abschnitt III Nr. 6 und Nr. 7 die Anforderungen an die Qualitätssicherung und Evaluation formuliert sind. Daher empfiehlt die GEKO, dass dies von Seiten des G-BA in der Kinder-RL umgesetzt wird, um den jeweils aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik sicherzustellen.</p> <p>In § 28 der Kinder-Richtlinie könnte spezifiziert werden, was als Erfolg des Screenings auf Sichelzellerkrankheit angesehen wird und welche Parameter zur Überprüfung der Zielerreichung erfasst werden müssen."</p>	<p>Um den Erhalt der Gesamtstruktur des Neugeborenen-Screenings zu gewährleisten, wird eine ausführliche Beratung zur Struktur, den Prozessen und Ergebnisse des gesamten Neugeborenen-Screenings im G-BA angestrebt. Diese soll sich unmittelbar an die Beschlussfassungen zur Sichelzellerkrankheit und dem Screening auf SMA anschließen.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>
8	<p><b>Verband der Diagnostica-Industrie</b></p> <p>„[...] der VDPG begrüßt die Erweiterung des Neugeborenscreenings um die Testung auf die Sichelzellenkrankheit, verzichtet aber auf die Abgabe einer inhaltlichen Stellungnahme zu den vorgelegten Beschlussentwürfen.“</p>	<p>Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>

**2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf**

I. Die Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. § 13 wird wie folgt geändert:

a. In Absatz 1 Satz 1

Position DKG/GKV-SV/KBV/KZBV	Position PatV
wird das Wort „Immundefekten“ ersetzt durch die Wörter „Defekten des Blut- und Immunsystems“.	wird nach den Wörtern „endokrinen Störungen“ ein Komma und das Wort „Hämoglobinopathien“ eingefügt.

b. In Absatz 2 wird

Position DKG/GKV-SV/KBV/KZBV	Position PatV
das Wort „Immundefekte“ ersetzt durch die Wörter „Defekte des Blut- und Immunsystems“.	nach den Wörtern „endokrinen Störungen“ ein Komma und das Wort „Hämoglobinopathien“ eingefügt.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
9	<p>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin u. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie</p> <p>„In § 13 plädieren wir an beiden Stellen für die Formulierung „Defekte des Blut- und Immunsystems“ anstelle von „Hämoglobinopathien und Defekten des Immunsystems“. Der Begriff „Hämoglobinopathien“ ist so speziell, dass er von vielen wahrscheinlich nicht verstanden wird. Und die, die ihn verstehen, könnten denken, dass die Thalassämien ebenfalls Zielerkrankungen sind, was aber nicht der Fall ist.“</p>	Die PatV schließt sich der Position von DKG/GKV-SV/KBV/KZBV an.	Der Beschlussentwurf wird entsprechend angepasst; die Position der PatV entfällt.

2. § 17 wird wie folgt geändert:

a. Dem Absatz 1 wird folgende Nummer 15 angefügt:

„15. Sichelzellerkrankheit“

b. Dem Absatz 2 wird folgender Satz angefügt:

„Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 15 wird mit den Messmethoden Tandemmassenspektrometrie

Position GKV-SV/KBV/KZBV/PatV	Position DKG zusätzlich
und Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Kapillarelektrophorese

durchgeführt.“



Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
10	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening</b></p> <p>„In §17 Abs. 2 der Richtlinie werden zwei bzw. drei Messmethoden für das Screening auf Sichelzellerkrankung festgelegt. „Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 15 wird mit den Messmethoden Tandemmassenspektrometrie und Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (Kapillarelektrophorese) durchgeführt.“</p> <p>In den tragenden Gründen wird dies wie folgt begründet: „Zur Frage, welche diagnostischen Testverfahren für ein Screening auf Sichelzellerkrankung in Deutschland geeignet sind, wurden ergänzend Studien zur diagnostischen Güte betrachtet. Die Datenlage aus diesen Studien reichte nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen. Der positive prädiktive Wert einzelner Studien zeigt aber, dass es geeignete Testverfahren gibt, um Neugeborene mit Sichelzellerkrankung zu identifizieren (von den mittels Tandem-Massenspektrometrie und Hochleistungsflüssigkeitschromatografie identifizierten Babys waren alle tatsächlich von einer Sichelzellerkrankung betroffen).“</p> <p>Allgemein möchten wir festhalten, dass es unabhängig vom Verfahren und von den eingesetzten Methoden immer zu falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen kommen kann. Dies ist im Übrigen auch der Fall bei dem Verfahren mittels Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS), wie in einer Studie der Universität Cardiff berichtet wurde (Moat et al., 2017): Demnach wurden über einen Zeitraum von drei Jahren (Juni 2013 bis Mai 2016) 100.456 Neugeborene mit dem SpotOn HbS Screening Kit untersucht. Die analytische Methodik entsprach dabei den aktuellen Empfehlungen des Herstellers. Es wurden zehn richtig-positive Fälle diagnostiziert, aber es traten auch sechs falsch-positive Fälle auf, für die eine weitere Konfirmationsdiagnostik notwendig war. Daher kann, auch auf Grund der noch relativ niedrigen Zahlen in</p>	<p>In der mündlichen Anhörung verweist der Vertreter der GPOH auf das europäische Konsensus-Papier. Daraus geht hervor, dass die drei Verfahren, die HPLC als Goldstandard, die Kapillarelektrophorese sowie die Tandem-Massenspektrometrie die gleichen Testgütekriterien erreichen und Studien mit hoher Fallzahl vorliegen.</p> <p>Entsprechend wird der Hinweis zur Kapillarelektrophorese von GKV-SV/KBV/PatV aufgenommen.</p>	<p>Der Beschlussentwurf wird entsprechend angepasst; die Position von GKV-SV/KBV/PatV entfällt.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>den Studien mit MS/MS bei keiner Methode von einem PPV von 100% ausgegangen werden. Aus diesem Grund schlägt die DGNS vor, dass mindestens die unten angegebenen Werte als Gütekriterien für ein geeignetes Testverfahren erreicht werden müssen.</p> <p>Würden in der Kinder-Richtlinie nicht Methoden vorgegeben, sondern stattdessen Gütekriterien, die mindestens denen der genannten Methoden entsprechen, so könnte den Laboren die Möglichkeit eröffnet werden, den technischen Fortschritt zu nutzen und unter den Gesichtspunkten hoher Qualität die jeweils geeignetste Methode auszuwählen. Neue kommerzielle IVD-zertifizierte Methoden zur Bestimmung von Sichelzellerkrankungen mittels Elektrophorese, PCR und MALDI –TOF könnten nach der aktuellen Methoden-Vorgabe des G-BA hingegen selbst bei qualitativer Überlegenheit nicht genutzt werden.</p> <p>Die DGNS schlägt daher vor, den an § 17, Abs. 2 angehängten Satz wie folgt zu ändern: ... „Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 15 wird mit einer qualitativ geeigneten Messmethode (Sensitivität &gt; 95%, Spezifität &gt; 99%; z.B. Tandem-Massenspektrometrie, Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie, Kapillarelektrophorese, PCR) durchgeführt...“</p>		
11	<p>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</p> <p>Änderung in §17 Abs. 2. „Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 15 wird mit den Messmethoden Tandemmassenspektrometrie durchgeführt.“</p> <p>„Als weitere Messmethoden für das Sichelzellerkrankung-Screening (SCD-Screening) empfehlen wir, neben HPLC auch Elektrophorese aufzunehmen. Weiterhin sind nach unserem Kenntnisstand kommerzielle PCR und MALDI-TOF basierte Verfahren für das</p>	Siehe Nr. 10.	Siehe Nr. 10.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>SCD-Screening in der finalen Entwicklungsphase.</p> <p>Wir bitten zu bedenken, dass mit der Beschränkung auf einzelne Testmethoden innovative Testverfahren mit einer möglicherweise besseren Effizienz für das Neugeborenen-Screening nicht genutzt werden können. Durch den Hinweis, dass grundsätzlich IVD-zertifizierte Testkits zu verwenden sind, würde ein Qualitätsstandard definiert, der eine Benennung von Messmethoden nicht mehr erforderlich macht. Für die externe Qualitätssicherung ist die Verfügbarkeit von Ringversuchen für das NGS-Programm durch die deutschen Ringversuchsanbieter zu prüfen."</p>		
12	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin u. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie</b></p> <p>„Der wichtigste noch zu verbessernde Punkt ist die Frage der Methodik. Hier wurden in den letzten Jahren für das Screening auf Sichelzellerkrankheit zusätzlich zur HPLC neue vielversprechende Verfahren entwickelt, so die Tandemmassenspektrometrie (MS/MS), die Kapillarelektrophorese und der primäre Mutationsnachweis. Global bestehen für die HPLC mit Abstand die meisten Erfahrungen mit vielen Millionen Untersuchungen, für die anderen Methoden sind die verfügbaren Daten teilweise deutlich geringer, aber durchweg überzeugend. Einige dieser Verfahren erscheinen besser für den Hochdurchsatz automatisierbar, präziser und evtl. auch kostengünstiger als die HPLC.</p> <p>Es ist auf keinen Fall so, dass aktuell eine gut begründbare Stellungnahme für eine Methodik gegenüber der anderen möglich ist. Speziell für die MS/MS ist anzumerken, dass die derzeit verfügbaren Ringversuche nicht für Tandemmassenspektrometrie ausgelegt sind.</p> <p>Wir empfehlen daher dem G-BA, auf die Vorgabe von Methoden zu verzichten und in Punkt 2 stattdessen Qualitätsvorgaben zu machen. Dies eröffnet den Laboren die</p>	Siehe Nr. 10.	Siehe Nr. 10.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	Möglichkeit, sich unter den Gesichtspunkten der Wirtschaftlichkeit und Qualität die jeweils beste Methode auszuwählen und den technischen Fortschritt zu nutzen."  „In § 17 plädieren wir dafür, für die Sichelzellerkrankheit keine spezifischen Labormethoden vorzuschreiben (siehe oben).“		
13	<b>Bundesärztekammer</b> „Bezüglich der Frage der einzusetzenden Testverfahren unterstützt die Bundesärztekammer die Position der DKG, wonach Tandemmassenspektrometrie, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Kapillarelektrophorese eingesetzt werden können. Alle drei Verfahren gelten als international etabliert.“	Siehe Nr. 10.	Siehe Nr. 10.

3. § 18 wird wie folgt geändert:

a. Nach Absatz 2 wird folgender Absatz 3 eingefügt:

„(3) Abweichend von Absatz 2 ist keine zweite Laboruntersuchung für die Zielerkrankung Sichelzellerkrankheit gemäß § 17 Absatz 1 Nummer 15 durchzuführen. Ergibt dieses Screening einen positiven Befund, ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen. Nach Vorliegen eines positiven Screeningergebnisses soll eine genetische Beratung durch eine dafür qualifizierte Ärztin/einen qualifizierten Arzt angeboten werden.“

b. Der bisherige Absatz 3 wird Absatz 4.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
14	<b>Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening</b> „In §18 Abs. 2 u. 3 wird bei einem auffälligen Ergebnis im Sichelzellscreening die Veranlassung einer „...dem Befund angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung...“ geregelt.“ Der damit verbundene erhebliche Aufwand für Organisation, Beratungsleistung und Nachverfolgung sollte als	Für die Ausgestaltung eines einheitlichen Tracking-Verfahrens wird angestrebt, das gesamte Neugeborenen-Screening dahingehend zu prüfen und entsprechend anzupassen. Die Beratungen sollen im Anschluss an die	Keine Änderung am Beschlussentwurf.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Trackingaufgabe in §25 klar definiert sein. So haben die Auswertung der DGNS-Daten des ENS der Jahre 2006 bis 2018 gezeigt, dass bei mehr als 11% der positiven Screeningbefunde keine Kontrollkarte abgenommen wurde oder die Durchführung der Konfirmationsdiagnostik unklar ist. Dieser Anteil liegt beim CF-Screening bei knapp 25% (DGNS-Report 2017). Da anzunehmen ist, dass die Problematik beim Sichelzellscreening mindestens so groß ist (keine zweite Testkarte, möglicherweise vermehrt Sprachbarrieren), erscheint der DGNS ein strukturiertes Tracking unverzichtbar. Ansonsten wird der Erfolg des Sichelzellscreenings insgesamt in Frage gestellt.</p> <p>Die DGNS schlägt daher vor, diesen erheblichen Aufwand für Organisation, Nachverfolgung und Beratungsleistung als Trackingaufgabe in § 25 zu regeln."</p>	<p>Beschlussfassungen zu den Einzelzielerkrankungen (Sichelzellkrankheit, Spinale Muskelatrophie) aufgenommen werden.</p>	
15	<p>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</p> <p>§18 und §25 Vorgehen bei positiven Screeningbefund</p> <p>„Der Laborarzt ist für die angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung verantwortlich. Der damit verbundene erhebliche Aufwand für Organisation, Beratungsleistung und Nachverfolgung sollte als Trackingaufgabe in §25 klar definiert sein.“</p>	<p>Für die Ausgestaltung eines einheitlichen Tracking-Verfahrens wird angestrebt, das gesamte Neugeborenen-Screening dahingehend zu prüfen und entsprechend anzupassen. Die Beratungen sollen im Anschluss an die Beschlussfassungen zu den Einzelzielerkrankungen</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
		(Sichelzellkrankheit, Spinale Muskelatrophie) aufgenommen werden.	
16	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie</b></p> <p>„Der Beschlussentwurf schließt eine zweite <u>Laboruntersuchung</u> nach positivem Screening-Befund in der ersten Untersuchung aus. Hintergrund sind aus Deutschland stammende Daten [1]. Die Formulierung des Ausschlusses einer zweiten Laboruntersuchung ist missverständlich. Gemeint ist der Ausschluss einer Wiederholung des Screenings. Wir schlagen folgende Änderung vor:</p> <p>(3) Abweichend von Absatz 2 ist keine zweite ... durchzuführen. Ergibt dieses Screening einen positiven Befund, ist eine dem Befund angemessene unverzügliche <b>Konfirmationsdiagnostik</b> (statt Abklärung) und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen.</p> <p>[1] 1. Lobitz et al.: Newborn screening by tandem mass spectrometry confirms the high prevalence of sickle cell disease among German newborns. <i>Annals of Hematology</i> 98:47-53, 2019. DOI: 10.1007/s00277-018-3477-4“</p>	Der Hinweis wird aufgenommen.	Der Beschlussentwurf wird entsprechend angepasst: Das Wort „Abklärung“ wird durch das Wort „Abklärungsdiagnostik“ ersetzt.
17	<p><b>Bundesärztekammer</b></p> <p>„Nur bedingt nachvollziehbar ist der exklusive Verzicht (siehe § 18 Abs. 3) auf eine Konfirmationsdiagnostik für positive Screeningproben auf Sichelzellenkrankheit - alle anderen 14 Zielkrankheiten des Erweiterten Neugeborenen-Screenings sehen eine solche Bestätigung regelhaft vor. Der Verweis in den tragenden Gründen auf die Zuverlässigkeit</p>	Die hier in Bezug genommene RL-Änderung bezieht sich <u>nicht</u> auf die Konfirmationsdiagnostik. Im RL-Entwurf soll auf die Abnahme des Blutes für eine 2. Trockenblutkarte verzichtet werden und stattdessen die Kinder direkt der	Keine Änderung am Beschlussentwurf.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>der Testverfahren trägt nur bedingt, da auch andere Umstände, und sei es die Verwechslung eines Probenröhrchens im Labor, ein Ergebnis beeinflussen können. Die S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (AWMF-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“) beispielsweise äußert sich unmissverständlich dahingehend, dass zur Validierung eines positiven Screeningbefundes eine neue Blutprobe abgenommen werden muss. Für die Konfirmationsdiagnostik kämen dann auch molekulargenetische Untersuchungen in Betracht.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist erneut zurückzukommen auf die Hinweise zur Beachtung des Gendiagnostikgesetzes. In den tragenden Gründen des vorliegenden Beschlussentwurfs wird im Abschnitt 2.3 zunächst hervorgehoben, dass „unter dem Begriff <i>‘Sichelzellerkrankheit‘</i> alle Phänotypen mit Krankheitswert zusammengefasst“ würden, um dann weiter auszuführen, dass „laut Gendiagnostikgesetz der Identifikation einer heterozygoten Anlagenträgerschaft des untersuchten Kindes als Zufallsbefund – aufgrund der Zweckbestimmung des Screenings – nichts entgegen“ stünde.</p> <p>Dies ändert aber nichts daran – und genau so wird es auch in der erwähnten Leitlinie „Sichelzellerkrankheit“ ausgeführt – , dass auch die Untersuchung von Genprodukten, d. h. auch die Durchführung von Hämoglobinanalysen und nicht nur die molekulargenetische Analyse der Globingene, eine</p>	<p>Konfirmationsdiagnostik zugeleitet werden. Für diese Untersuchung wird erneut Blut abgenommen.</p> <p>Hingegen bleibt die Kontrolle des ersten auffälligen Befundes unvermindert bestehen, indem <u>keine</u> Änderung zur Kontrolluntersuchung aus derselben Trockenblutkarte vorgenommen wurde.</p> <p>Einen Widerspruch zur S2k-Leitlinie wird nicht gesehen. Der G-BA geht selbstverständlich davon aus, dass das Neugeborenen-Screening dem GenDG unterliegt.</p>	

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	genetische Analyse gemäß § 3 Nr. 2 Buchstabe c GenDG und somit eine genetische Untersuchung im Sinne des Gesetzes (§ 3 Nr. 1 GenDG) darstellt.“		

4. § 22 wird wie folgt geändert:

a. Absatz 1 Satz 1 wird wie folgt gefasst:

„Wenn die Untersuchung aus der Blutprobe des Kindes im Labor den Verdacht auf das Vorliegen einer der Zielkrankheiten ergibt, ist der Einsender unverzüglich zu unterrichten und – mit Ausnahme im Falle des Screenings auf Sichelzellerkrankheit nach § 17 Absatz 1 Nummer 15 – zur Entnahme einer Kontrollblutprobe aufzufordern.“

b. In Absatz 1 Satz 4 und Absatz 5 Satz 4 wird jeweils das Wort „Stoffwechselspezialisten“ ersetzt durch die Wörter „pädiatrischen Stoffwechselspezialisten“ und werden jeweils nach dem Wort „Endokrinologen“ die Wörter „oder Hämatologen“ eingefügt.

5. § 24 wird wie folgt geändert:

a. In Absatz 1 werden nach dem Wort „Tandemmassenspektrometrie“ die Wörter „, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie“

Position DKG zusätzlich
, der Kapillarelektrophorese“

eingefügt.

b. In Absatz 2 werden jeweils nach dem Wort „Tandemmassenspektrometrien“ die Wörter „, der Hochleistungsflüssigkeitschromatographien“

Position DKG jeweils zusätzlich
, der Kapillarelektrophoresen“

eingefügt.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
18	<p>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin u. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie</p> <p>„In § 24 erübrigt sich unseres Erachtens die Aufführung weiterer Labormethoden neben der Tandemmassenspektrometrie (Begründung siehe oben). Die im Neugeborenencreening verwendeten konventionellen Laboruntersuchungsverfahren (immunometrische Tests, Radioimmunoassays/</p>	<p>Der Hinweis wird aufgegriffen und eine Klarstellung insbesondere zu den sog. ‚Altverfahren‘ wie die TMS und den neueren Verfahren</p>	<p>Der Beschlussentwurf wird im § 24 entsprechend angepasst.</p>



Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	Fluoroimmunoassays, photometrische und fluorometrische Test sowie quantitative oder semi-quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR)) müssten ansonsten auch aufgeführt werden, was unseres Erachtens entbehrlich ist und bei möglichen Neuentwicklungen von Einzeltestverfahren zu unnötigen Problemstellungen führen würde."	wie bspw. die PCR vorgenommen.	

6. In § 25 werden in Absatz 3 2. Spiegelstrich nach dem Wort „Endokrinologen" die Wörter „oder Hämatalogen" eingefügt.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
19	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening „In § 25 sollte als Absatz 4 unbedingt das Tracking als weitere Anforderung an die Labore aufgenommen werden (siehe Begründung zu § 18)."	Für die Ausgestaltung eines einheitlichen Tracking-Verfahrens wird angestrebt, das gesamte Neugeborenen-Screening dahingehend zu prüfen und entsprechend anzupassen. Die Beratungen sollen im Anschluss an die Beschlussfassungen zu den Einzelzielerkrankungen (Sichelzellerkrankheit, Spinale Muskelatrophie) aufgenommen werden.	Keine Änderung am Beschlussentwurf.

7. § 28 wird wie folgt geändert:  
 a. Die Absatzbezeichnung „(1)" wird gestrichen.  
 b. Absatz 2 wird aufgehoben.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
20	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening		

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>„§ 28 Anpassung: Hier wird eine Überprüfung des Erfolges des Neugeborenen-Screenings nach spätestens 2 Jahren gefordert. Nach einem Zeitraum von 2 Jahren wird für eine Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von etwa 2/1000 Neugeborene keine ausreichende Datengrundlage vorhanden sein. Allerdings sollte ein Populations-Screening einer gründlichen Überprüfung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität unterliegen. Für das Screening auf SCD wird aus fachlicher Sicht eine Evaluation nach 3-5 Jahren empfohlen. Um eine aussagekräftige Evaluation zu ermöglichen, halten wir es für wichtig, die hierfür zu dokumentierenden Parameter bereits bei Einführung des Screenings festzulegen. Neben den in § 26 Abs. 4 genannten Parametern sind dies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o die eingesetzte Methodik incl. der verwendeten Grenzwerte (ggf. incl. Anpassungen),</li> <li>o die Anzahl der falsch und richtig positiven Screeningbefunde stratifiziert nach Schwangerschaftswoche und Alter bei Blutabnahme,</li> <li>o Erfassung der im Screening nicht entdeckten Kinder mit SCD, nach Rückmeldung durch das Behandlungszentrum an das Labor bei klinisch diagnostiziertem SCD,</li> <li>o Zeitpunkt und Ort der weiteren Diagnostik (endgültige Abklärung in Stufe 1 bzw. Stufe 2 Zentrum), sowie Anzahl der Kinder, von denen keine Daten zur Abklärung der positiven Screeningbefunde vorliegen (lost to follow-up). Hierzu ist eine Rückmeldung der Ergebnisse der Konfirmationsdiagnostik an die Labore bzw. Screeningzentren unerlässlich.</li> <li>o Der weiterbehandelnde Arzt und die Laboratorien, die die speziellen Kontrolluntersuchungen zur Bestätigung der Diagnose durchführen, müssen bei jedem pathologischen Screeningergebnis die endgültigen</li> </ul>	<p>Der G-BA plant, den Vorschlag aufzugreifen und ein Konzept für das gesamte Neugeborenen-Screening zu entwickeln.</p> <p>Um den Erhalt der Gesamtstruktur des Neugeborenen-Screenings zu gewährleisten, wird eine ausführliche Beratung zur Struktur, den Prozessen und Ergebnisse des gesamten Neugeborenen-Screenings im G-BA angestrebt. Diese soll sich unmittelbar an die Beschlussfassungen zur Sichelzellerkrankheit und dem Screening auf SMA anschließen.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Ergebnisse der Kontrolluntersuchung und die endgültige Diagnose an die Screeninglaboratorien rückmelden.</p> <p>Das gleiche gilt für die anderen Zielkrankheiten des ENS."</p>		
21	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</b></p> <p><b>§ 28 Anpassung</b></p> <p>„Für das Screening auf SCD ist aus fachlicher Sicht eine Evaluation nach 5 Jahren sinnvoll, um belastbare Aussagen zu den Qualitätsparametern machen zu können.“</p>	<p>Der G-BA plant den Vorschlag aufzugreifen und nach den Beschlussfassungen zu den Einzelzielerkrankungen (Sichelzellerkrankung, Spinale Muskelatrophie) ein Konzept für das gesamte Neugeborenen-Screening zu entwickeln.</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p>
22	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin u. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie</b></p> <p>„§28 (1). Wir empfehlen hier dringend eine Evaluation des Screenings auf die Sichelzellerkrankung nach drei bis fünf Jahren vorzusehen. Die in §26 (4) geforderten Qualitätsberichte allein erlauben keine umfassende Beurteilung der Prozessqualität und keine aussagekräftige Evaluation zur Effektivität des Screenings.“</p>	<p>Siehe Nr. 21.</p>	<p>Siehe Nr. 21.</p>

8. Die Anlage 3 wird wie folgt geändert:

- a. Die Überschrift „Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon- und des Immunsystems bei Neugeborenen“ wird wie folgt gefasst:
 

„Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon-, Blut- und des Immunsystems bei Neugeborenen“.
- b. Unter der Überschrift „Auf welche Krankheiten wird untersucht?“ werden nach den Wörtern „(Severe combined Immunodeficiency, SCID)“ ein Komma und das Wort „Sichelzellerkrankung“ eingefügt.
- c. Der Text unter der Überschrift „Können diese Krankheiten geheilt werden?“ wird wie folgt geändert:

aa) Satz 1 wird wie folgt gefasst: „Alle genannten Stoffwechseldefekte, endokrinen Störungen sowie Blut- und Immundefekte sind angeboren und können in den meisten Fällen nicht geheilt werden.“

bb) Satz 3 wird wie folgt gefasst: „Die Behandlung besteht in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankung z. B. in einer Spezialdiät oder der Einnahme von bestimmten Medikamenten oder in der Beratung und Anleitung zu präventiven Maßnahmen für die Eltern.“

Nr	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
23	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie</b></p> <p>„Unter der Frage „Können diese Krankheiten geheilt werden?“ fehlt der Hinweis auf die allogene Stammzelltransplantation. Sie gehört in Deutschland zum Standard in der Therapie von jungen Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankungen. Die langfristige krankheitsfreie Überlebensrate liegt derzeit bei 90-&gt;95% [2].</p> <p>Die genannten Stoffwechseldefekte, endokrinen Störungen sowie Blut- und Immundefekte sind angeboren und können nach dem derzeitigen Stand des Wissens nicht geheilt werden. ... Spezialisten stehen für die Beratung und Betreuung im Verdachts- oder Krankheitsfall zur Verfügung. Bei einigen Erkrankungen wie der Sichelzellerkrankung besteht die Möglichkeit der Heilung durch eine allogene Stammzelltransplantation.</p> <p>[2] Al Kassim D, Sharma D: Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: The changing landscape. Hematol Oncol Stem Cell Ther 4:259-266, 2017. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.05.008“</p>	<p>Der Hinweis wird nicht aufgegriffen. Mit dem ersten Satz nach dieser Frage wird zum Ausdruck gebracht, dass es sich hierbei um Krankheiten handelt, die „in den meisten Fällen“ nicht heilbar sind.</p> <p>Der Hinweis wird an dieser Stelle nicht aufgegriffen. Auf eine explizite Nennung einzelner kurativer Therapien für bestimmte Zielerkrankungen soll an dieser Stelle, aufgrund der Einheitlichkeit der Elterninformation für alle Zielerkrankungen, verzichtet werden. Stattdessen wird ein Hinweis auf die Möglichkeit der Heilung durch eine allogene Stammzelltransplantation in der</p>	<p>Keine Änderung am Beschlussentwurf.</p> <p>Der Beschlussentwurf wird wie folgt geändert:</p> <p>„Sichelzellerkrankung: 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 durch</p>

Nr	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
		<p>Elterninformation im Absatz zur Sichelzellerkrankung aufgenommen.</p>	<p>Versacken des Blutes in der Milz. Behandlungsansatz umfasst Aufklärung und Anleitung zu Verhaltensmaßnahmen, Infektionsprophylaxe (z. B. Impfungen), lebenslange strukturierte Überwachung, Gabe von Hydroxycarbamid, <del>und</del> ggf. Transfusionen (vor größeren Eingriffen oder bei/zur Vermeidung von Komplikationen) <del>und ggf.</del> <u>als weiterer Behandlungsansatz die Stammzelltransplantation.</u> Unbehandelt kann es etwa ab dem 3. Lebensmonat zu Symptomen kommen (Häufigkeit ca. 1/3 950)."</p>
24	<p><b>Gendiagnostik-Kommission</b>          „3. Redaktionelle Änderungen          a) In der Elterninformation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ im Abschnitt „Auf welche Krankheiten wird untersucht?“ eindeutiger zu formulieren: „In der Summe findet man bei ungefähr einem von 1 000 Neugeborenen eine <u>dieser angeborenen Erkrankungen.</u>“</li> <li>▪ im Abschnitt „Können diese Krankheiten geheilt werden?“ folgende Formulierung klarer zu fassen: „Die Behandlung besteht in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankung z. B. in einer Spezialdiät oder der Einnahme von bestimmten Medikamenten oder in der Beratung und</li> </ul>	<p>Die Hinweise werden aufgegriffen.</p>	<p>Der Beschlusssentwurf wird entsprechend angepasst.</p>

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>Anleitung von <u>der Eltern</u> zur <u>Durchführung</u> präventiver Maßnahmen für die Eltern."</p>		

[Änderung unter Buchstabe d. unter Vorbehalt der Prüfung der GEKO gem. § 16 Abs. 2 GenDG]

- d. Nach der Unterschriftenzeile „Datum, Unterschrift aufklärende Person“ werden die Sätze „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) hat die GEKO die Einführung der Screenings befürwortet.“ wie folgt gefasst:

„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, schwere kombinierte Immundefekte (SCID) und Sichelzellerkrankheit hat die GEKO die Einführung der Screenings befürwortet.“

- e. Nach den Wörtern „Schwere kombinierte Immundefekte (SCID): Völliges Fehlen einer Immunabwehr: bereits im Säuglingsalter hohe Infektanfälligkeit gepaart mit Infektionskomplikationen. Strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen. Therapie mit Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, Enzymersatztherapie. 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).“ wird folgender Absatz eingefügt:

„Sichelzellerkrankheit:

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 durch Versacken des Blutes in der Milz. Behandlungsansatz umfasst Aufklärung und Anleitung zu Verhaltensmaßnahmen, Infektionsprophylaxe (z. B. Impfungen), lebenslange strukturierte Überwachung, Gabe von Hydroxycarbamid und ggf. Transfusionen (vor größeren Eingriffen oder bei/zur Vermeidung von Komplikationen). Unbehandelt kann es etwa ab dem 3. Lebensmonat zu Symptomen kommen (Häufigkeit ca. 1/3 950).“

- II. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
25	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening</b></p> <p>„Die Einführung einer neuen Zielkrankheit und die Umsetzung für alle Neugeborenen erfordert auf Seiten der Labore erhebliche organisatorische und methodische Vorbereitungen. Diese können erst mit der Regelung in der Richtlinie begonnen werden. Die Labore benötigen daher für die Beschaffung der Hardware und Implementierung der Methode ca. 6 Monate, nachdem die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf SCID beschlossen wurde.“</p>	Der Hinweis wird aufgegriffen.	Der Beschlussentwurf wird entsprechend angepasst.
26	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</b></p> <p><b>Beschlussentwurf Seite 4 II. Inkrafttreten der Richtlinie</b></p> <p>„Für die Umsetzung der geänderten Kinderrichtlinie wird je nach Verfügbarkeit der zu beschaffenden Analysentechnik und der Testkits mit einem Übergangszeitraum von 3-6 Monaten gerechnet, um die apparativen und organisatorischen Anpassungen für den Start des Sichelzellscreenings vornehmen zu können.“</p>	Der Hinweis wird aufgegriffen.	Der Beschlussentwurf wird entsprechend angepasst.

**3. Weitere nicht zum Beschlussentwurf gehörende Hinweise der Stellungnehmer**

Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
27	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening</b></p> <p>„§ 27 Laborleistungen: Mustervordrucke nach Anlage 4 (§27 ab. 1) sind nicht mehr gebräuchlich.“</p> <p><b>„Elterneinwilligung:</b></p> <p>„Der Satz „Aus dieser Untersuchung allein lassen sich keine Aussagen über familiäre Risiken ableiten“ ist falsch. Wenn so gut wie keine falsch positiven Befunde erwartet werden, besteht in allen Familien bei positivem Screeningbefund eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit.“</p> <p>„Die ungefähren Kosten liegen (bei Verwendung eines IVD-Testkit) bei etwa 5-6 EUR (Netto).“</p>	<p>Siehe Nr. 30.</p>	
28	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin</b></p> <p><b>Elterneinwilligung</b></p> <p>„Da so gut wie keine falsch positiven Befunde erwartet werden, ist für alle betroffenen Familien bei positivem Screeningbefund eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit anzunehmen. Der Satz „Aus dieser Untersuchung allein lassen sich keine Aussagen über familiäre Risiken ableiten“ wäre in diesem Fall nicht richtig.“</p> <p><b>Tragende Gründe Punkt 2.5 Wirtschaftlichkeit</b></p> <p>„Die ungefähren Kosten pro Screening werden auf 5,00 Euro netto bei Verwendung von Chromatographie mit IVD-Testkit geschätzt.“</p>	<p>Siehe Nr. 30.</p>	
29	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin u. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie</b></p>		







Nr.	Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	homozygotem als auch compound-heterozygotem <u>Vorliegen der genetischen Eigenschaft Erbgang</u> zu gesundheitlichen Störungen führt.“ <sup>“</sup>		

## B-7 Mündliche Stellungnahmen

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur Anhörung am 27. August 2020 eingeladen.

### B-7.1 Teilnahme an der Anhörung und Offenlegung von Interessenkonflikten

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt VerFO Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 VerFO (abrufbar unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 27. August 2020 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Anrede/Titel/Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie	Herr Dr. Hauck	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin	Herr Prof. Nauck	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	Herr Prof. Hoffmann	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	Frau Dr. Frömmel	nein	ja	ja	nein	nein	nein
	Herr Dr. Lobitz	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening	Herr Dr. Blankenstein	nein	nein	ja	ja	ja	nein
Gendiagnostik-Kommission	Frau Dr. Nennstiel	nein	nein	nein	nein	nein	nein
	Herr Prof. Omran	nein	ja	nein	ja	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Herr Prof. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

#### Frage 1: Anstellungsverhältnisse

Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

#### Frage 2: Beratungsverhältnisse

Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

**Frage 3: Honorare**

Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

**Frage 4: Drittmittel**

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

**Frage 5: Sonstige Unterstützung**

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

**Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile**

Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

## B-7.2 Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Wortprotokoll



## **einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

Vom 27. August 2020

<b>Vorsitzende</b>	Frau Dr. Leigemann
<b>Beginn:</b>	13:41 Uhr
<b>Ende:</b>	14:17 Uhr
<b>Ort:</b>	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

**Teilnehmer der Anhörung**

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API):  
Herr Dr. Hauck

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL):  
Herr Prof. Nauck

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ):  
Herr Prof. Hoffmann

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH):  
Frau Dr. Frömmel  
Herr Dr. Lobitz

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening (DGNS):  
Herr Dr. Blankenstein

Gendiagnostik-Kommission (GEKO):  
Frau Dr. Nennstiel  
Herr Prof. Omran

Beginn der Anhörung: 13:41 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich begrüße Sie alle zu unserer dritten Anhörung am heutigen Tag zur Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern: Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen. Wenn ich es richtig auf dem Schirm habe, wäre es die Aufnahme der 14. Zielerkrankung in das Neugeborenencreening.

Vorab ein paar technische Bemerkungen an diejenigen, die von außen an dieser Anhörung teilnehmen. Ich würde Sie bitten, sich jeweils über den Chat zu melden, weil ich Sie nicht alle gleichzeitig auf dem Bildschirm sehen kann. Aber die Chatliste habe ich hier. Und ich bitte um äußerste Disziplin, was das Ein- und Ausschalten der Mikrofone anbelangt. Das macht es uns allen sehr viel leichter, weil es sonst akustische Rückkopplungen gibt.

Ich begrüße jetzt seitens der Stellungnehmer für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie Herrn Dr. Hauck. – Ich habe Sie eben auch schon gesehen. Ich hoffe, Sie können mich hören. Es reicht jetzt ein Nicken. – Wunderbar! Herzlich willkommen.

Ich begrüße für die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Herrn Professor Matthias Nauck. – Ich habe ihn noch nicht gesehen. Vielleicht kann er einfach piep sagen? Herr Professor Nauck, sind Sie da? – Ja, wunderbar, jetzt sehe ich Sie auch. Ich kann Sie hören und sehen. – Herzlich willkommen.

Ich begrüße für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Frau Dr. Frömmel und Herrn Dr. Lobitz. Sind Sie da? – Wir sind noch auf der Suche nach Frau Dr. Frömmel und Herrn Dr. Lobitz.

(Herr Dr. Lobitz (GPOH): Ich bin da. Guten Tag.)

Wunderbar. Herzlich willkommen. Und Frau Dr. Frömmel? – Weiß man noch nicht. Dann machen wir erst einmal weiter.

Für die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening begrüße ich Frau Professor Ceglarek [Anm. G-BA: Frau Prof. Ceglarek hat nicht an der Videokonferenz teilgenommen] und Herrn Dr. Blankenstein.

(Herr Dr. Blankenstein (DGNS): Ich bin da.)

– Herzlich willkommen!

Für die Gendiagnostik-Kommission begrüße ich Frau Dr. Nennstiel – Sie habe ich schon gesehen – und Herrn Professor Omran – Ich meine, Sie habe ich auch schon gesehen. – Ich begrüße Sie ganz herzlich.

Ich hoffe, ich habe jetzt niemanden übersprungen.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin für die DGHO dabei.)

Ah, Herr Wörmann! Sie stehen gar nicht auf meinem Zettel.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe aber eine Einladung bekommen.



**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Irgendjemand hat Sie mir hier vorenthalten. – Herzlich willkommen, Herr Professor Wörmann.

Ich mache darauf aufmerksam, dass wir auch in diesem Verfahren, das kann ich Ihnen versichern, Ihre Stellungnahmen aufmerksam gelesen und gewürdigt, und noch einmal besprochen und darüber nachgedacht haben. Es hat auch schon Expertengespräche gegeben, insbesondere auch mit der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening *[Anm. G-BA: Klarstellung hinsichtlich der Fachgesellschaft. Hierbei handelte es sich um die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)]*. Es hat einen Austausch gegeben mit der GEKO. Ich sage das alles deswegen, damit Sie sich jetzt in Ihren mündlichen Beiträgen auf die ganz wesentlichen Punkte konzentrieren. Es ist überhaupt nicht erforderlich, dass Sie noch einmal das wiedergeben, was in der Stellungnahme dargelegt ist. Weil das einfach schade um die Zeit wäre, wenn ich das so sagen darf.

Wir haben eine gute halbe Stunde vorgesehen. Ich mache zusätzlich noch darauf aufmerksam, dass wir von dieser Anhörung eine Aufzeichnung erstellen. Ich hoffe, dass Sie damit einverstanden sind. Ich übergebe sofort – streng dem Alphabet folgend – an Herrn Dr. Hauck von der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Immunologie. – Bitte, Herr Hauck.

**Herr Dr. Hauck (API):** Vielen Dank! Dann werde ich mich kurzfassen. – Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie hat zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie eine Stellungnahme abgegeben.

Nach interner Diskussion möchten wir nur noch einmal einen Punkt betonen und schärfen, nämlich den des Trackings. Denn wir glauben, dass gerade bei dieser Zielerkrankung und den implizierten kulturellen, sozialen und sprachlichen Unterschieden zur Allgemeinbevölkerung ein Tracking extrem wichtig ist. Von der schriftlichen Stellungnahme abweichend, glauben wir nicht, dass das in den Händen der Screening-Labore liegen sollte, sondern schlagen alternative Ansätze vor, beispielsweise, indem die Patienten einwilligen, dass sie vom Zentrum direkt kontaktiert werden dürfen. – Das war eigentlich schon das Wichtige seitens der API. – Vielen Dank!

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank auf die Konzentration auf diesen Punkt. Das hat auch etwas mit der GEKO-Richtlinie zu tun. Von daher, vielen Dank für diesen Punkt. – Ich übergebe jetzt an Herrn Professor Nauck für die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.

**Herr Prof. Nauck (DGKL):** Ganz herzlichen Dank! Ich hoffe, dass ich gut zu verstehen bin. – Ich möchte mich dafür bedanken, dass über dieses Thema gesprochen wird. Wir begrüßen sehr, dass das Neugeborenen-Screening vermutlich aufgenommen wird.

Ich möchte mich auf folgenden Punkt fokussieren: Wir sind dafür, dass man die Methodenvielfalt groß hält und nicht nur wenige Verfahren vorgibt, mit denen die Analytik durchgeführt werden kann. Sondern, dass wir dort dem medizinischen Fortschritt Raum geben.

Ein anderer Punkt, der eng damit zusammenhängt: Wir sind sehr dafür, dass IVD-zertifizierte Testkits verwendet werden, damit wir von daher eine hohe Standardisierung erreichen und auch dafür gesorgt werden sollte, dass die Ringversuchsorganisationen entsprechende Ringversuche für dieses Testverfahren anbieten.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! Vielen Dank auch für diese Präzisierung und knappe und kurze Darstellung. – Dann würde ich weitergeben an Herrn Professor Hoffmann von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.

**Herr Prof. Hoffmann (DGKJ):** Danke, dass Sie das so organisiert haben! Danke für die Teilnahme!

Zusätzlich zu der Stellungnahme möchte ich, weil das von Herrn Hauck angesprochen wurde, aus unserer Sicht präzisieren, dass das Tracking besonders wichtig ist. Das steht auch in unserer schriftlichen Stellungnahme.

Da jetzt ein konkreter Vorschlag gemacht wurde, würde ich trotzdem sagen, dass das Tracking insgesamt natürlich über die Screening-Labore gehen muss. Wie Herr Hauck vorgeschlagen hat, wäre es in diesem Kontext besonders gut, wenn eine Einwilligung besteht, dass dieses dann an das entsprechende Fachzentrum für Hämatologie weitergegeben würde, welches dann wieder an das Screening-Labor zurückmelden müsste. Also: Das Screening-Labor müsste schon im Tracking mit einbezogen bleiben. Wenn der nächste Schritt dann direkt über die fachlich kompetentesten Kollegen geht, wäre das in diesem Sinne besonders sinnvoll, gerade auch bei der hohen positiven Prädiktion dieses Tests, egal welche Methode man nimmt. – Alles andere ist so wie bei uns in der Stellungnahme.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Professor Hoffmann! Vielen Dank auch für die klare Fokussierung. – Ich würde jetzt weitergeben an die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Frau Dr. Frömmel oder Herr Dr. Lobitz. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte.

**Herr Dr. Lobitz (GPOH):** Ich würde gerne für die GPOH beginnen. – Ich möchte vor allem auch etwas zum Tracking sagen. Wir wissen aus den Pilotstudien, dass das tatsächlich eine sehr spezielle Patientengruppe ist. Es ist aber gut möglich, wenn man die Kontaktdaten aus der Geburtsklinik bekommt, möglicherweise auch vom Kinderarzt, Kontakt aufzunehmen, wenn man ein bisschen hartnäckig ist.

Innerhalb der Fachgesellschaft haben wir auf der Herbst-Tagung vorgesehen, dass wir besprechen, welche Kliniken auf solch eine – ich sage mal – Zentrumsliste kommen, um festzulegen, wer sich da wirklich aktiv daran beteiligt, solche Patienten aufzuspüren. Ich denke, bei den um die einhundert erwarteten Patienten pro Jahr, sollten zwei Patienten pro Woche relativ unproblematisch sein. Das muss aber trotzdem sehr gut organisiert werden. Also auch von meiner Seite ist das Tracking ganz bestimmt ein sehr wichtiger Punkt.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Dr. Lobitz. – Möchten Sie ergänzen, Frau Frömmel? Oder ist das Wesentliche aus Ihrer Sicht gesagt?

**Frau Dr. Frömmel (GPOH):** Ich habe dem erst einmal nichts hinzuzufügen.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Dr. Frömmel. – Ich übergebe jetzt an die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herrn Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank! Ich hoffe, dass ich verständlich bin. – Ich nehme direkt Stellung zu dem, was schon gesagt worden ist. Ganz ohne Frage halten wir das

Tracking für entscheidend. Wir sind im Moment in der Erwachsenenmedizin eher in der Situation, dass wir die schrecklichen Verläufe sehen, nämlich Patienten, die aufgrund des Migrationsstatus sehr spät diagnostiziert wurden und dann mit sehr großen Folgeschäden eine hohe Morbidität in der Erwachsenenmedizin ausmachen. Das heißt: Das sind besondere Familien. Deswegen kann ich nur unterstützen, dass es ein flexibles, aber gut überwacht System geben muss und ganz frühzeitig der direkte Zugang zu den Familien gesucht wird.

In dem Kontext, glaube ich, dass die Patienteninformation – ich glaube, das ist die Anlage 3 – erweitert werden muss. Dort fehlt der Hinweis, dass die allogene Stammzelltransplantation kurativ ist. Ich glaube, es ist eine wichtige Information für Eltern, dass das nicht eine schicksalhafte Erkrankung an sich ist, sondern, dass diese Option besteht.

Eine Ergänzung von unsererseits zur Methodendiskussion: Wir müssen uns nicht einmischen, welche Methode die beste ist. In anderen Verfahren, speziell bei den onkologischen, auch bei den hämatologischen, haben wir immer zielorientiert gearbeitet. Das heißt: Es ging darum, ein bestimmtes Ziel, nämlich die richtige Diagnose zu erreichen. Wir haben die Methode nicht vorgeschrieben, anders als beispielsweise in den USA bei Arzneimitteln. Ich würde vorschlagen, dass man hier den selben Duktus nimmt, wie er auch für die Arzneimittel genommen wird: Keine Methode vorschreiben, sondern das Ergebnis als Ziel nehmen. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Wörmann! Vielen Dank auch für die Klarheit. – Ich gebe jetzt weiter an die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening, Frau Professor Ceglarek [Anm. G-BA: Frau Prof. Ceglarek hat nicht an der Videokonferenz teilgenommen] oder Herr Dr. Blankenstein. Wer beginnt?

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Frau Ceglarek hat noch einen Termin, deswegen beginne ich. – Ich glaube, ich kann mich auch relativ kurzfassen; viel steht schon in der Stellungnahme.

Zum Thema Methoden: Wir würden natürlich die Screening-Labore für eine größere Freiheit der Methoden auch unterstützen, aber ganz klar unter Vorgabe der Qualitätskriterien und auch, dass man hinterher in einem Evaluationsprozess verschiedene Methoden auch auf Effizienz und entstehenden Aufwand vergleicht, damit man am Ende so eine Art stetige Verbesserung des Screeningverfahrens hinbekommt.

Das Thema Tracking ist auch ganz klar. Es ist uns am Ende auch klar, dass es besser ist, wenn es in enger Kooperation mit den hämatologischen Sprechstunden geht. Aber meine Erfahrung aus der Berliner Studie ist, da die Patienten sind, die häufig der deutschen Sprache nicht mächtig sind, brauchen sie eine ziemlich intensive und auch sehr persönliche Betreuung. Das muss auf jeden Fall berücksichtigt werden. Es ist mit einem Brief nicht getan. Es ist niemandem geholfen, wenn uns ein großer Anteil der Patienten – lost to follow-up – verloren geht. – Ich denke, das sind die wesentlichen Punkte aus der Sicht der Neugeborenen-Screening-Labore.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Blankenstein. – Dann würde ich – last, but not least – an die Gendiagnostik-Kommission übergeben. Wer möchte hier anfangen, Frau Dr. Nennstiel oder Herr Professor Omran?

**Frau Dr. Nennstiel (GEKO):** Es ist ebenfalls das Tracking, was uns besonders am Herzen liegt. Dazu möchte ich noch einmal folgendes betonen: Wir haben in Bayern die Erfahrung gemacht – unabhängig von der Gendiagnostik-Kommission –, wenn die Experten informiert

werden und gleichzeitig das Trackingzentrum eingeschaltet ist, erreicht man damit wirklich 99 Prozent der Eltern, auch fremdsprachliche Eltern.

Uns von der Gendiagnostik-Kommission ist es noch sehr wichtig, dass die Elterninformation geändert wird. Und zwar, dass dort darauf hingewiesen wird, dass eine genetische Veranlagung für die Erkrankungen durch die genetische Untersuchung geprüft wird. Also, dass den Eltern deutlich wird, dass mit dem Screening-Ergebnis eine Veranlagung für die Eltern klar ist.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Professor Omran, bitte.

**Herr Prof. Omran (GEKO):** Ich versuche bezüglich der Elterninformation zu präzisieren, weil das uns von der Gendiagnostik-Kommission sehr wichtig war. Wir sind ja schon vom G-BA mehrfach involviert worden, um bei den Screening-Erkrankungen Stellungnahmen abzugeben. Wir haben bereits bei der Tyrosinämie Typ I und auch beim SCID darauf hingewiesen, dass es sich laut Gendiagnostikgesetz auch um genetische Erkrankungen handelt. Das Interessante an der Elterninformation ist aber, dass in genetische Untersuchung das Wort Genetik gar nicht vorkommt. Der einzige Satz, der überhaupt etwas dazu sagt, ist gegenwärtig:

Aus dieser Untersuchung allein lassen sich keine Aussagen über familiäre Risiken ableiten.

Das ist der einzige Satz, der sich möglicherweise mit Abstammung auseinandersetzt. Dieser Satz ist schlichtweg inhaltlich komplett falsch. Auch bei der Sichelzellanämie. Es handelt sich hierbei um eine genetische Erkrankung, die vererbt wird, eine autosomal-rezessive Erkrankung. Deswegen schlagen wir vor – das ist ein Vorschlag –, das so zu ändern:

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.

Damit denken wir, könnten wir dieses Problem heilen. Ich wollte nur darauf hinweisen, damit jedem hier klar ist, dass wir seit vielen Jahren hier ein großes Problem in der Elterninformation haben.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! – Mir wird hier gerade signalisiert, dass es gute Nachrichten gibt, indem wir uns dieses Vorschlages – so scheint mir – angenommen haben. Ich glaube, diese Botschaft kann ich hier verkünden.

Wir wären dann mit der ersten Runde fertig. Gibt es jetzt von einem von Ihnen Ergänzungsbedarf? – Ich hatte hier eine Meldung von Herrn Hoffmann. Hat sich das erledigt, Herr Hoffmann?

**Herr Prof. Hoffmann (DGKJ):** Die Meldung sagt nur, dass ich da bin und wie ich heiße.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich wollte nur sicherstellen, dass ich hier nichts übersehen habe. – Wenn es jetzt seitens der Stellungnehmer keinen Ergänzungsbedarf gibt, möchte ich die Runde für Fragen der Teilnehmer des Unterausschusses, respektive der AG eröffnen. Gibt es Fragen? Haben wir weiteren Klärungsbedarf? Haben wir genug gute Vorstellungen von dem Tracking? – GKV-SV, bitte.

**GKV-SV:** Ich habe eine Frage das Tracking betreffend. Das ist in diesem Beschlusssentwurf insbesondere zur Sicherzellerkrankung aufgetaucht. Ich habe aber den Vorschlag in der Regel so verstanden, dass er sich auf das gesamte Screening beziehen soll. Oder noch als Nachfrage: Gibt es Besonderheiten, die sich ausschließlich auf die Sichelzellerkrankung beziehen?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, GKV-SV. – Vielleicht kann ich die Frage noch ergänzen: Ich hatte jetzt die Kommentare auch so verstanden, dass es insbesondere bei dieser Erkrankung besonders wichtig ist, ein Tracking zu machen. Aber vielleicht habe ich da auch was herausgehört, was nicht stimmt. – Wer möchte darauf antworten? Frau Nennstiel, Sie haben sich gemeldet? Herr Blankenstein hat sich gemeldet. – Also Frau Nennstiel und dann Herr Blankenstein.

**Frau Dr. Nennstiel (GEKO):** Wir halten das bei allen Krankheiten für sehr wichtig. Wir sehen beispielsweise beim CF-Screening, dass wir bei über einem Drittel der Kinder nicht wissen, was aus Ihnen geworden ist, ob es jemals abgeklärt worden ist. Besonders beim Sichelzellscreening wird das Problem noch größer werden. Aber generell gilt das für alle Krankheiten.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! – Herr Blankenstein, bitte.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Im Prinzip kann ich Frau Nennstiel unterstützen. Das Tracking ist für alle Krankheiten wichtig. Wir müssen uns ja bewusst sein, dass wir hier Geld investieren bzw. die Versicherungsgemeinschaft Geld investiert. Jeder dann im Prinzip entdeckte, aber am Ende nicht erfolgreich oder rechtzeitig behandelte Fall, ist ein hoher Verlust und Schaden. Deswegen ist Tracking für alle Krankheiten entscheidend. Nach unserer Erfahrung macht es möglicherweise diese Gruppe der Betroffenen umso notwendiger als sonst – was nicht heißt, dass es sonst von alleine läuft –, dass man sie an die Hand nimmt und dorthin hinleitet, wo sie dann zur richtigen Therapie kommen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! – Dazu gibt es eine weitere Rückfrage vom GKV-SV.

**GKV-SV:** Meine zweite Frage würde diese Methodenvielfalt ansprechen. Ich denke, das ist auch ein Thema, das eher das gesamte Screening betrifft. Wir haben jetzt mehrere Methoden vorgegeben, die aus unserer Sicht dem Standard entsprechen, die gerade angewendet werden. Wir beziehen uns dazu auch auf eine europäische Empfehlung, in der vier Verfahren genannt werden. Es ist noch ein Verfahren dabei, dass wir auch im IQWiG-Bericht mit einer Studie hatten, und zwar die Isoelektrische Fokussierung. Man hat uns aber gesagt, dass das kein Verfahren ist, das nicht mehr angewendet wird.

Ein weiterer Punkt sind natürlich die innovativen Verfahren. Was ich aus diesem europäischen Papier entnehme, müssten erst noch die Studien vorliegen. Derzeit gibt es diese Studien meines Erachtens nicht. Sodass wir jetzt, mit dem, was wir vorgeben, eigentlich die aktuell gültigen Verfahren abbilden. Dass das in die Zukunft gerichtet möglicherweise nicht ausreichend ist, und dass es da Änderungen bedarf, ist nachvollziehbar. Aber kann man davon ausgehen, wenn man die drei Verfahren, die jetzt in der Richtlinie genannt werden, die Verfahren sind, die aktuell im Screening eingesetzt werden?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, GKV-SV! – Wer möchte darauf antworten? – Herr Blankenstein, bitte.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Der GKV-SV hat völlig recht, dass es natürlich ein Stück weit ein grundsätzliches Problem ist. Nur als Beispiel: Wir hatten 2005 das Thema des AGS-Screening mit einem Immunoassay. Inzwischen hat der G-BA die Richtlinie nicht wieder angefasst. Es gibt längst viel bessere Verfahren. Die feste Definition von Bestimmungsmethoden führt

auch dazu, dass natürlich ein möglicher Fortschritt versäumt wird. Insofern war auch unser Vorschlag: Man muss die Qualitätsansprüche vorgeben und dann ist im Prinzip jede Methode recht, die diese Qualitätsvorgaben erfüllt. Man muss hinterher in Form einer Evaluation oder noch besser einer kontinuierlichen Überprüfung der Qualität vergleichen, was dabei herauskommt.

Die Entwicklung der diagnostischen Verfahren ist schneller als die Zyklen, in denen die Richtlinie erneuert wird. Wir würden uns, glaube ich, sehr dafür einsetzen, wenn man sich diesen neuen Möglichkeiten nicht durch eine enge Vorgabe von Methoden in den Weg stellt.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Blankenstein! – Ich kann hier im Chat lesen, dass Herr Nauck das ergänzt und schreibt:

Und Ringversuche anwenden!

Ich habe das hier einfach an dieser Stelle für Sie verlesen, Herr Nauck. Ich hoffe, das ist in Ordnung. – Dann würde ich jetzt zunächst an die Patientenvertretung übergeben.

**PatV:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann. Sie habe gerade auch in Ihrem Statement und auch in Ihrer schriftlichen Stellungnahme darauf rekurriert, dass die Stammzelltransplantation als kurative Option hier in Betracht kommt. Können Sie das vielleicht noch einmal erläutern, welche Bedeutung das hat, dass auch in die Versicherteninformation mit aufzunehmen?

In der AWMF-Leitlinie zur Stammzelltransplantation ist die Sichelzellerkrankung als kurativ ausgewiesen. Aber die ist auch nicht mehr gültig. Dazu tauchte bei uns auch die Frage auf, ob sie überarbeitet wird. Können Sie dazu Auskunft geben?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann die erste Frage gut beantworten, die zweite ist vielleicht etwas für Herrn Lobitz.

Der kritische Punkt ist, dass mit einer allogenen Stammzelltransplantation im frühen Alter eine hohe kurative Chance mit sehr geringer Mortalität besteht. Gerade auch in den letzten Jahren wird auch für diese Gruppe von Patienten in einem hohen Prozentsatz ein geeigneter Spender gefunden.

Mir geht es darum: Wenn man jetzt alleine die Patienteninformation durchliest, dann wirkt das so negativ. Dann wirkt es, als sei es eine chronische Krankheit, ganz schrecklich. Wir haben aber eine kurative Chance – das muss auch vermittelt werden –, wenn wir diese neue Gruppe von Personen, die wir jetzt aufgrund der Migrationswelle bei uns haben, auch in unser Gesundheitssystem integrieren.

Ja, Sie haben recht, dass sich in diesem Punkt die Sichelzell-Leitlinie formal nicht auf den neuesten Stand befindet. Aber es hat sich überhaupt nichts geändert. Es ist ein Standard. Die Pädiater dürfen es vielleicht noch einmal betonen. Die Pädiater achten bei jedem geeigneten Patienten frühzeitig darauf, dass er in dem entsprechenden Alter, und zwar vor Erreichen des Erwachsenenalters, nach Möglichkeit transplantiert wird. Der kritische Punkt ist: Es gibt ja inzwischen ganz gute Daten, die leider zeigen, dass beispielsweise zerebrale Infarkte, Silent-Infarkte – ohne, dass man das merkt – auch bei Jugendlichen schon auftreten. Das heißt: Wir sind hoch daran interessiert, dass diese Option der allogenen Stammzelltransplantation vor dem Eintritt von invalidisierenden Komplikationen eintritt, durchgeführt wird. – Herr Lobitz, jetzt habe ich Ihnen die Pädiatrie weggenommen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Wörmann! – Gibt es Ergänzungsbedarf? – Herr Lobitz, an Sie war ja verwiesen worden.

**Herr Dr. Lobitz (GPOH):** Ich habe nicht viel zu ergänzen. Das ist alles vollkommen richtig, was Herr Wörmann gesagt hat. Ich kann noch ergänzen, dass sowohl die Leitlinie für Kinder als auch die Leitlinie für Erwachsene jeweils in der Revision fertig sind und sich im Moment nur noch in dem bürokratischen Veröffentlichungsprozess befinden.

In der Kinderleitlinie ist die Stammzelltransplantation als Therapie der Wahl für alle Patienten empfohlen, die einen verfügbaren Spender haben. Die Leitlinie ist sogar über die GPOH schon verfügbar, nur noch nicht über die AWMF, weil da noch ein paar kleine bürokratische Hürden sind. Aber im Grunde ist das alles überarbeitet.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Lobitz! – Ich denke, die Frage ist beantwortet, GKV-SV? – Ja, wunderbar! Dann würde ich jetzt an Herrn Hoffmann übergeben.

**Herr Prof. Hoffmann (DGKJ):** Die Stellungnahme ging über die Methodiken, und das hat Herr Blankenstein sehr gut ausgeführt. Beispielsweise gibt es auch schon eine Kapillarelektrophorese, die sehr gut funktioniert. Es sind ja jetzt nicht 100 Verfahren. Wirklich Millionen Erfahrungen gibt es eigentlich nur mit einer Methode, die nicht so gut ist. Also macht es schon Sinn, das offener zu gestalten mit engen Kriterien für die Qualität, Ringversuche. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Hoffmann! – Ich würde jetzt an die KBV übergeben.

**KBV:** Meine Frage schließt genau daran an. In den Stellungnahmen ist deutlich geworden, dass man weg von der Vorgabe von den Verfahren gehen sollte, hin zu den Gütekriterien. Jetzt ist das aber ein Bruch im Vergleich zu den bisherigen Richtlinien. Wenn das aktuell noch nicht umgesetzt werden können sollte – nur hypothetisch –, wie sieht es dann aus mit dieser Kapillarelektrophorese? Aus dem IQWiG-Bericht geht nicht eindeutig hervor, ob sie empfohlen wird oder nicht, deswegen der Dissens. Es ist offenbar auch schwierig, das zu diskutieren. Deswegen die Frage in die Runde: Wie schätzen Sie es ein, sollte man es aufnehmen, ja oder nein?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! – Ich habe jetzt eine Meldung von Herrn Blankenstein und von Herrn Hoffmann. – Herr Blankenstein, bitte.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Prinzipiell gibt es ein Screening-geeignetes Verfahren mit der Kapillarelektrophorese. Keiner von uns hat eigene Daten, die jetzt tatsächlich Qualitätskriterien machen. Ich denke, es ist aber geeignet dafür. Es ist eher eine Frage, wie sehr das hochdurchsatzfähig ist. Aber prinzipiell gehört das zu den geeigneten Verfahren. Aber unser Wunsch, unser Vorschlag war ja im Prinzip – nicht Methode eins, zwei, drei –, sondern über Qualitätskriterien, bestandene Ringversuche, von mir aus auch enge Qualitätskriterien zu formulieren, um dann die Möglichkeit zu bieten, neue Methoden mit einzubeziehen. Dazu gehört natürlich die Kapillarelektrophorese als potenzielle Methode auch weiterhin.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Blankenstein! – Dann übergebe ich an Herrn Hoffmann.

**Herr Prof. Hoffmann (DGKJ):** Ich habe noch eine Ergänzung: Es ist nach meinem Kenntnisstand – ich mache das ja schon lange –, aber nicht so, dass für alle Screening-Erkrankungen festgelegt ist, wie man das misst. Das ist primär für die Massenspektrometrie so festgelegt worden für diese Erkrankung. Aber die anderen, die so alt sind wie ich, aber vielleicht noch ein bisschen frischer im Kopf, können das genauso sagen. Nach meiner Meinung ist das für eine ganze Reihe von Screenings so. Sodass das jetzt nicht ein Bruch in der Konzeption des Screenings wäre.

Damals 2005 wurde die Tandem-MS hineingeschrieben, weil das nicht nur ein Meilenstein war, sie diente auch dazu, dass man mehrere Krankheiten durch Multi-Omics identifizieren konnte. Dort stand einiges zur Methodik drin, weil die genauer festgelegt werden musste. Für die Einzelerkrankung – und das ist die Sichelzellanämie – ist das nicht festgelegt. Bei AGS, Galaktosämie würde das eigentlich gar nicht stören; für die gibt es noch nicht einmal die Qualitätskriterien. Das könnte man retrospektiv machen. Allerdings arbeiten wir ja schon seit Jahrzehnten gut damit. – Aber, ich bitte um Korrektur, wenn ich etwas falsch sage.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Hoffmann! – Ich habe zunächst eine Wortmeldung von Herrn Lobitz auch zum Thema Methoden.

**Herr Dr. Lobitz (GPOH):** Ich wollte auch noch einmal etwas sagen zu den drei Verfahren, die genannt wurden – die HPLC, die Tandem-Massenspektrometrie und die Kapillarelektrophorese. Die sind als Methoden alle gleich gut. Die HPLC ist über Jahrzehnte der Goldstandard gewesen; die Kapillarelektrophorese erreicht die gleichen Testgütekriterien; die Tandem-Massenspektrometrie auch.

Es wurde eben schon einmal auf dieses europäische Konsensus-Papier verwiesen: Da bin ich damals der Erstautor gewesen. Ich habe also quasi diese Gruppe koordiniert und weiß genau, was dort drinsteht. Und es steht auch drin, dass in Zukunft alternative Verfahren in Erwägung gezogen werden sollten, sofern sie denn in der Lage sind, diese hohen Qualitätsstandards, die insbesondere die HPLC hat – da gibt es zig Millionen Untersuchungsdaten –, auch erreichen. Also dieses europäische Konsensus-Statement schließt nicht aus, dass neue Methoden in Zukunft Eingang finden. Insofern, denke ich, sollten wir das auch nicht kategorisch ausschließen. Aber die besten Daten gibt es zu den drei Verfahren, die im Bericht genannt sind.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich habe zunächst einen Kommentar von Herrn Nauck, dann Herr Blankenstein und anschließend noch einmal der GKV-SV. Dann muss ich auch schon anfangen, einen bisschen auf die Zeit zu schauen. – Bitte, Herr Nauck.

**Herr Prof. Nauck (DGKL):** Ich habe gerade in dem Chat geschrieben, dass wir bei der Überarbeitung der Rili-BÄK 2019 Trockenblut als Untersuchungsmaterial mit aufgeführt haben. Sodass da jetzt Qualitätskriterien für zumindest einige SAEs vorliegen. Das sollte in Zukunft aus meiner Sicht klar ausgebaut werden. Damit unterstütze ich auch an dieser Stelle noch einmal die Methodenvielfalt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! Das heißt, an denen könnte man sich orientieren. – Herr Blankenstein, bitte.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Ich habe nur eine kurze Korrektur zu dem Kommentar von Herrn Hoffmann. Es sind eigentlich für alle Screening-Zielerkrankungen Methoden vorgelegt. Gerade von den damals 2005 vorgelegten Methoden hat man den Eindruck, dass es uns jetzt,



fünfzehn Jahre später, eher ein bisschen behindert als fördert bei der Verbesserung der Qualität. Insofern, wie von der GKV-SV oder auch von der KBV schon angesprochen, ist es durchaus ein allgemeines Thema. Aber es ist sicherlich nicht besser, wenn wir uns jetzt unnötig einschränken.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Blankenstein! – Ich übergebe jetzt an den GKV-SV.

**GKV-SV:** Ich habe noch eine Frage in Bezug auf diese europäische Empfehlung. Dort steht, dass diese neuen Verfahren wie etablierte Verfahren getestet sein müssen. Gibt es dazu Studien, dass man sich das anschauen kann, ob das denn so ist? Bei dem, was ich recherchiert habe, habe ich die Erfahrung gemacht, dass die neuen Verfahren eher noch in einer experimentellen Phase sind.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Da übergebe ich doch an den Autor. – Herr Lobitz.

**Herr Dr. Lobitz (GPOH):** Es ist vollkommen richtig, was Sie sagen. – Gute Daten im Sinne von viele Daten gibt es nur für die HPLC, Tandem-Massenspektrometrie und die Kapillarelektrophorese. Alles andere sind Pilotstudien. Es gibt beispielsweise aus Heidelberg eine Pilotstudie zu der Mutationssuche. Das hat alles wunderbar funktioniert, aber im Vergleich zu den publizierten Daten für die anderen Methoden, gibt es deutlich weniger Daten. – Das ist vollkommen richtig, was Sie sagen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Lobitz! – Gibt es weitere drängende Fragen? Wenn das nicht der Fall ist, dann möchte ich mich bei Ihnen allen sehr bedanken. Sehr bedanken sowohl für Ihre schriftlichen Stellungnahmen als auch dafür, dass Sie heute an der mündlichen Anhörung teilgenommen haben. Vielen Dank auch für die präzise und konzentrierte Diskussion. Ich wünsche Ihnen allen noch einen guten Tag.

Schluss der Anhörung: 14:17 Uhr

### B-7.3 Würdigung der mündlichen Stellungnahmen

Stand: 17.09.2020



#### **Würdigung der mündlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Richtlinie über die  
Früherkennung von Krankheiten bei Kindern  
(Kinder-Richtlinie): Screening auf  
Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

**Anhörung zum Beschlussentwurf des  
Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Richtlinie über die  
Früherkennung von Krankheiten bei Kindern  
(Kinder-Richtlinie): Screening auf  
Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen**

Vom 27. August 2020

<b>Vorsitzende</b>	Frau Dr. Leigemann
<b>Beginn:</b>	13:41 Uhr
<b>Ende:</b>	14:17 Uhr
<b>Ort:</b>	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

**Teilnehmer der Anhörung**

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API):  
Herr Dr. Hauck

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):  
Herr Prof. Dr. Wörmann

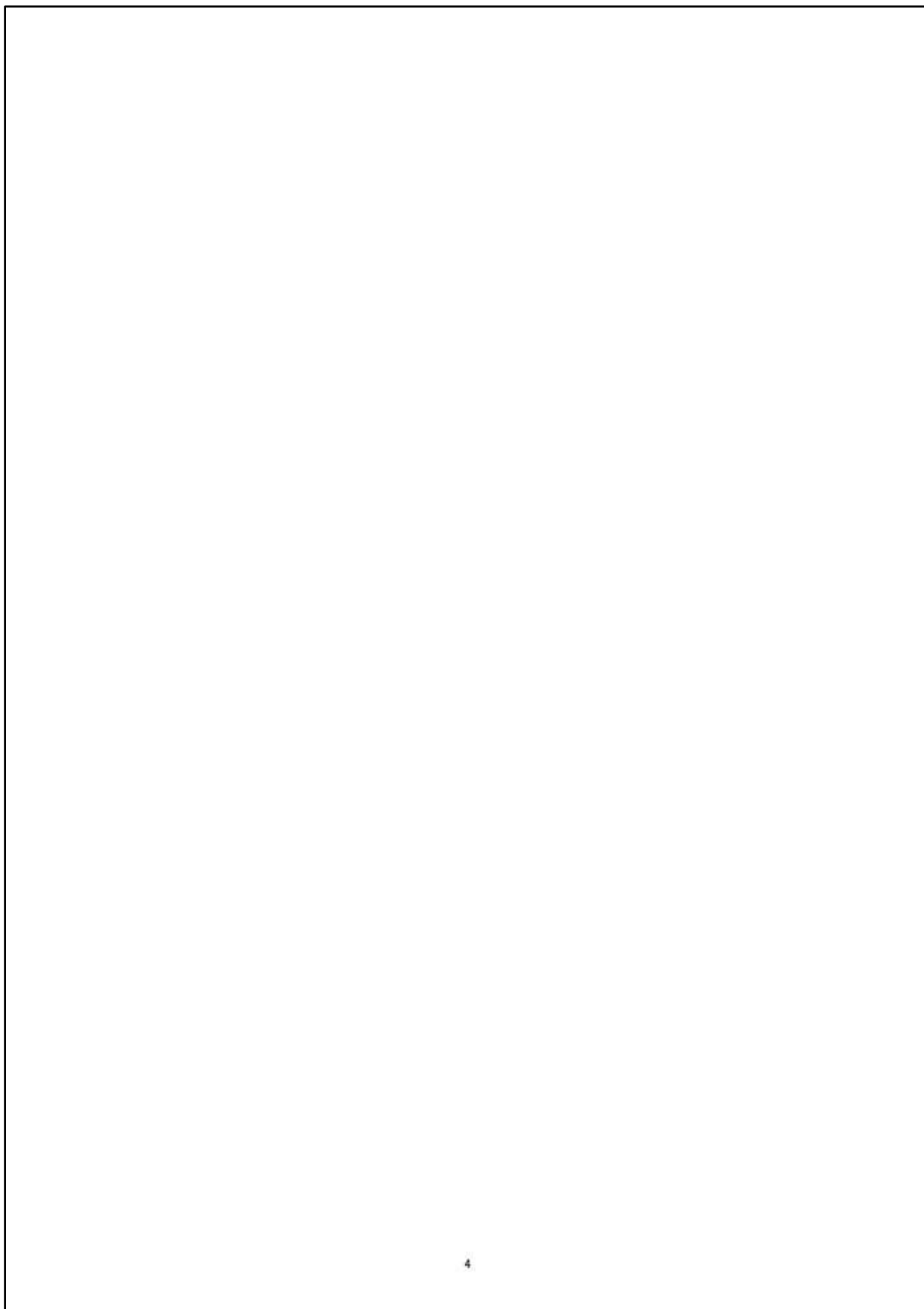
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL):  
Herr Prof. Nauck

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ):  
Herr Prof. Hoffmann

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH):  
Frau Dr. Frömmel  
Herr Dr. Lobitz

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS):  
Herr Dr. Blankenstein

Gendiagnostik-Kommission (GEKO):  
Frau Dr. Nennstiel  
Herr Prof. Omran



Beginn der Anhörung: 13:41 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich begrüße Sie alle zu unserer dritten Anhörung am heutigen Tag zur Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern: Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen. Wenn ich es richtig auf dem Schirm habe, wäre es die Aufnahme der 14. Zielerkrankung in das Neugeborenencreening.

Vorab ein paar technische Bemerkungen an diejenigen, die von außen an dieser Anhörung teilnehmen. Ich würde Sie bitten, sich jeweils über den Chat zu melden, weil ich Sie nicht alle gleichzeitig auf dem Bildschirm sehen kann. Aber die Chatliste habe ich hier. Und ich bitte um äußerste Disziplin, was das Ein- und Ausschalten der Mikrofone anbelangt. Das macht es uns allen sehr viel leichter, weil es sonst akustische Rückkopplungen gibt.

Ich begrüße jetzt seitens der Stellungnehmer für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie Herrn Dr. Hauck. – Ich habe Sie eben auch schon gesehen. Ich hoffe, Sie können mich hören. Es reicht jetzt ein Nicken. – Wunderbar! Herzlich willkommen.

Ich begrüße für die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Herrn Professor Matthias Nauck. – Ich habe ihn noch nicht gesehen. Vielleicht kann er einfach piep sagen? Herr Professor Nauck, sind Sie da? – Ja, wunderbar, jetzt sehe ich Sie auch. Ich kann Sie hören und sehen. – Herzlich willkommen.

Ich begrüße für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Frau Dr. Frömmel und Herrn Dr. Lobitz. Sind Sie da? – Wir sind noch auf der Suche nach Frau Dr. Frömmel und Herrn Dr. Lobitz.

(Herr Dr. Lobitz (GPOH): Ich bin da. Guten Tag.)

Wunderbar. Herzlich willkommen. Und Frau Dr. Frömmel? – Weiß man noch nicht. Dann machen wir erst einmal weiter.

Für die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening begrüße ich Frau Professor Ceglarek [Anm. G-BA: Frau Prof. Ceglarek hat nicht an der Videokonferenz teilgenommen] und Herrn Dr. Blankenstein.

(Herr Dr. Blankenstein (DGNS): Ich bin da.)

– Herzlich willkommen!

Für die Gendiagnostik-Kommission begrüße ich Frau Dr. Nennstiel – Sie habe ich schon gesehen – und Herrn Professor Omran – Ich meine, Sie habe ich auch schon gesehen. – Ich begrüße Sie ganz herzlich.

Ich hoffe, ich habe jetzt niemanden übersprungen.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin für die DGHO dabei.)

Ah, Herr Wörmann! Sie stehen gar nicht auf meinem Zettel.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe aber eine Einladung bekommen.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Irgendjemand hat Sie mir hier vorenthalten. – Herzlich willkommen, Herr Professor Wörmann.

Ich mache darauf aufmerksam, dass wir auch in diesem Verfahren, das kann ich Ihnen versichern, Ihre Stellungnahmen aufmerksam gelesen und gewürdigt, und noch einmal besprochen und darüber nachgedacht haben. Es hat auch schon Expertengespräche gegeben, insbesondere auch mit der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening *[Anm. G-BA: Klarstellung hinsichtlich der Fachgesellschaft. Hierbei handelte es sich um die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)]*. Es hat einen Austausch gegeben mit der GEKO. Ich sage das alles deswegen, damit Sie sich jetzt in Ihren mündlichen Beiträgen auf die ganz wesentlichen Punkte konzentrieren. Es ist überhaupt nicht erforderlich, dass Sie noch einmal das wiedergeben, was in der Stellungnahme dargelegt ist. Weil das einfach schade um die Zeit wäre, wenn ich das so sagen darf.

Wir haben eine gute halbe Stunde vorgesehen. Ich mache zusätzlich noch darauf aufmerksam, dass wir von dieser Anhörung eine Aufzeichnung erstellen. Ich hoffe, dass Sie damit einverstanden sind. Ich übergebe sofort – streng dem Alphabet folgend – an Herrn Dr. Hauck von der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Immunologie. – Bitte, Herr Hauck.

**Herr Dr. Hauck (API):** Vielen Dank! Dann werde ich mich kurzfassen. – Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie hat zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie eine Stellungnahme abgegeben.

Nach interner Diskussion möchten wir nur noch einmal einen Punkt betonen und schärfen, nämlich den des Trackings. Denn wir glauben, dass gerade bei dieser Zielerkrankung und den implizierten kulturellen, sozialen und sprachlichen Unterschieden zur Allgemeinbevölkerung ein Tracking extrem wichtig ist. Von der schriftlichen Stellungnahme abweichend, glauben wir nicht, dass das in den Händen der Screening-Labore liegen sollte, sondern schlagen alternative Ansätze vor, beispielsweise, indem die Patienten einwilligen, dass sie vom Zentrum direkt kontaktiert werden dürfen. – Das war eigentlich schon das Wichtige seitens der API. – Vielen Dank!

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank auf die Konzentration auf diesen Punkt. Das hat auch etwas mit der GEKO-Richtlinie zu tun. Von daher, vielen Dank für diesen Punkt. – Ich übergebe jetzt an Herrn Professor Nauck für die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.

**Herr Prof. Nauck (DGKL):** Ganz herzlichen Dank! Ich hoffe, dass ich gut zu verstehen bin. – Ich möchte mich dafür bedanken, dass über dieses Thema gesprochen wird. Wir begrüßen sehr, dass das Neugeborenen-Screening vermutlich aufgenommen wird.

Ich möchte mich auf folgenden Punkt fokussieren: Wir sind dafür, dass man die Methodenvielfalt groß hält und nicht nur wenige Verfahren vorgibt, mit denen die Analytik durchgeführt werden kann. Sondern, dass wir dort dem medizinischen Fortschritt Raum geben.

Ein anderer Punkt, der eng damit zusammenhängt: Wir sind sehr dafür, dass IVD-zertifizierte Testkits verwendet werden, damit wir von daher eine hohe Standardisierung erreichen und auch dafür gesorgt werden sollte, dass die Ringversuchsorganisationen entsprechende Ringversuche für dieses Testverfahren anbieten.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! Vielen Dank auch für diese Präzisierung und knappe und kurze Darstellung. – Dann würde ich weitergeben an Herrn Professor Hoffmann von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.

**Herr Prof. Hoffmann (DGKJ):** Danke, dass Sie das so organisiert haben! Danke für die Teilnahme!

Zusätzlich zu der Stellungnahme möchte ich, weil das von Herrn Hauck angesprochen wurde, aus unserer Sicht präzisieren, dass das Tracking besonders wichtig ist. Das steht auch in unserer schriftlichen Stellungnahme.

Da jetzt ein konkreter Vorschlag gemacht wurde, würde ich trotzdem sagen, dass das Tracking insgesamt natürlich über die Screening-Labore gehen muss. Wie Herr Hauck vorgeschlagen hat, wäre es in diesem Kontext besonders gut, wenn eine Einwilligung besteht, dass dieses dann an das entsprechende Fachzentrum für Hämatologie weitergegeben würde, welches dann wieder an das Screening-Labor zurückmelden müsste. Also: Das Screening-Labor müsste schon im Tracking mit einbezogen bleiben. Wenn der nächste Schritt dann direkt über die fachlich kompetentesten Kollegen geht, wäre das in diesem Sinne besonders sinnvoll, gerade auch bei der hohen positiven Prädiktion dieses Tests, egal welche Methode man nimmt. – Alles andere ist so wie bei uns in der Stellungnahme.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Professor Hoffmann! Vielen Dank auch für die klare Fokussierung. – Ich würde jetzt weitergeben an die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Frau Dr. Frömmel oder Herr Dr. Lobitz. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte.

**Herr Dr. Lobitz (GPOH):** Ich würde gerne für die GPOH beginnen. – Ich möchte vor allem auch etwas zum Tracking sagen. Wir wissen aus den Pilotstudien, dass das tatsächlich eine sehr spezielle Patientengruppe ist. Es ist aber gut möglich, wenn man die Kontaktdaten aus der Geburtsklinik bekommt, möglicherweise auch vom Kinderarzt, Kontakt aufzunehmen, wenn man ein bisschen hartnäckig ist.

Innerhalb der Fachgesellschaft haben wir auf der Herbst-Tagung vorgesehen, dass wir besprechen, welche Kliniken auf solch eine – ich sage mal – Zentrumsliste kommen, um festzulegen, wer sich da wirklich aktiv daran beteiligt, solche Patienten aufzuspüren. Ich denke, bei den um die einhundert erwarteten Patienten pro Jahr, sollten zwei Patienten pro Woche relativ unproblematisch sein. Das muss aber trotzdem sehr gut organisiert werden. Also auch von meiner Seite ist das Tracking ganz bestimmt ein sehr wichtiger Punkt.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Dr. Lobitz. – Möchten Sie ergänzen, Frau Frömmel? Oder ist das Wesentliche aus Ihrer Sicht gesagt?

**Frau Dr. Frömmel (GPOH):** Ich habe dem erst einmal nichts hinzuzufügen.

**Frau Dr. Leigemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Frau Dr. Frömmel. – Ich übergebe jetzt an die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herrn Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank! Ich hoffe, dass ich verständlich bin. – Ich nehme direkt Stellung zu dem, was schon gesagt worden ist. Ganz ohne Frage halten wir das



Tracking für entscheidend. Wir sind im Moment in der Erwachsenenmedizin eher in der Situation, dass wir die schrecklichen Verläufe sehen, nämlich Patienten, die aufgrund des Migrationsstatus sehr spät diagnostiziert wurden und dann mit sehr großen Folgeschäden eine hohe Morbidität in der Erwachsenenmedizin ausmachen. Das heißt: Das sind besondere Familien. Deswegen kann ich nur unterstützen, dass es ein flexibles, aber gut überwacht System geben muss und ganz frühzeitig der direkte Zugang zu den Familien gesucht wird.

In dem Kontext, glaube ich, dass die Patienteninformation – ich glaube, das ist die Anlage 3 – erweitert werden muss. Dort fehlt der Hinweis, dass die allogene Stammzelltransplantation kurativ ist. Ich glaube, es ist eine wichtige Information für Eltern, dass das nicht eine schicksalhafte Erkrankung an sich ist, sondern, dass diese Option besteht.

Eine Ergänzung von unsererseits zur Methodendiskussion: Wir müssen uns nicht einmischen, welche Methode die beste ist. In anderen Verfahren, speziell bei den onkologischen, auch bei den hämatologischen, haben wir immer zielorientiert gearbeitet. Das heißt: Es ging darum, ein bestimmtes Ziel, nämlich die richtige Diagnose zu erreichen. Wir haben die Methode nicht vorgeschrieben, anders als beispielsweise in den USA bei Arzneimitteln. Ich würde vorschlagen, dass man hier den selben Duktus nimmt, wie er auch für die Arzneimittel genommen wird: Keine Methode vorschreiben, sondern das Ergebnis als Ziel nehmen. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Wörmann! Vielen Dank auch für die Klarheit. – Ich gebe jetzt weiter an die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening, Frau Professor Ceglarek [Anm. G-BA: Frau Prof. Ceglarek hat nicht an der Videokonferenz teilgenommen] oder Herr Dr. Blankenstein. Wer beginnt?

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Frau Ceglarek hat noch einen Termin, deswegen beginne ich. – Ich glaube, ich kann mich auch relativ kurzfassen; viel steht schon in der Stellungnahme.

Zum Thema Methoden: Wir würden natürlich die Screening-Labore für eine größere Freiheit der Methoden auch unterstützen, aber ganz klar unter Vorgabe der Qualitätskriterien und auch, dass man hinterher in einem Evaluationsprozess verschiedene Methoden auch auf Effizienz und entstehenden Aufwand vergleicht, damit man am Ende so eine Art stetige Verbesserung des Screeningverfahrens hinbekommt.

Das Thema Tracking ist auch ganz klar. Es ist uns am Ende auch klar, dass es besser ist, wenn es in enger Kooperation mit den hämatologischen Sprechstunden geht. Aber meine Erfahrung aus der Berliner Studie ist, da das Patienten sind, die häufig der deutschen Sprache nicht mächtig sind, brauchen sie eine ziemlich intensive und auch sehr persönliche Betreuung. Das muss auf jeden Fall berücksichtigt werden. Es ist mit einem Brief nicht getan. Es ist niemandem geholfen, wenn uns ein großer Anteil der Patienten – lost to follow-up – verloren geht. – Ich denke, das sind die wesentlichen Punkte aus der Sicht der Neugeborenen-Screening-Labore.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Blankenstein. – Dann würde ich – last, but not least – an die Gendiagnostik-Kommission übergeben. Wer möchte hier anfangen, Frau Dr. Nennstiel oder Herr Professor Omran?

**Frau Dr. Nennstiel (GEKO):** Es ist ebenfalls das Tracking, was uns besonders am Herzen liegt. Dazu möchte ich noch einmal folgendes betonen: Wir haben in Bayern die Erfahrung gemacht – unabhängig von der Gendiagnostik-Kommission –, wenn die Experten informiert

werden und gleichzeitig das Trackingzentrum eingeschaltet ist, erreicht man damit wirklich 99 Prozent der Eltern, auch fremdsprachliche Eltern.

Uns von der Gendiagnostik-Kommission ist es noch sehr wichtig, dass die Elterninformation geändert wird. Und zwar, dass dort darauf hingewiesen wird, dass eine genetische Veranlagung für die Erkrankungen durch die genetische Untersuchung geprüft wird. Also, dass den Eltern deutlich wird, dass mit dem Screening-Ergebnis eine Veranlagung für die Eltern klar ist.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Herr Professor Omran, bitte.

**Herr Prof. Omran (GEKO):** Ich versuche bezüglich der Elterninformation zu präzisieren, weil das uns von der Gendiagnostik-Kommission sehr wichtig war. Wir sind ja schon vom G-BA mehrfach involviert worden, um bei den Screening-Erkrankungen Stellungnahmen abzugeben. Wir haben bereits bei der Tyrosinämie Typ I und auch beim SCID darauf hingewiesen, dass es sich laut Gendiagnostikgesetz auch um genetische Erkrankungen handelt. Das Interessante an der Elterninformation ist aber, dass in genetische Untersuchung das Wort Genetik gar nicht vorkommt. Der einzige Satz, der überhaupt etwas dazu sagt, ist gegenwärtig:

Aus dieser Untersuchung allein lassen sich keine Aussagen über familiäre Risiken ableiten.

Das ist der einzige Satz, der sich möglicherweise mit Abstammung auseinandersetzt. Dieser Satz ist schlichtweg inhaltlich komplett falsch. Auch bei der Sichelzellanämie. Es handelt sich hierbei um eine genetische Erkrankung, die vererbt wird, eine autosomal-rezessive Erkrankung. Deswegen schlagen wir vor – das ist ein Vorschlag –, das so zu ändern:

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.

Damit denken wir, könnten wir dieses Problem heilen. Ich wollte nur darauf hinweisen, damit jedem hier klar ist, dass wir seit vielen Jahren hier ein großes Problem in der Elterninformation haben.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! – Mir wird hier gerade signalisiert, dass es gute Nachrichten gibt, indem wir uns dieses Vorschlages – so scheint mir – angenommen haben. Ich glaube, diese Botschaft kann ich hier verkünden.

Wir wären dann mit der ersten Runde fertig. Gibt es jetzt von einem von Ihnen Ergänzungsbedarf? – Ich hatte hier eine Meldung von Herrn Hoffmann. Hat sich das erledigt, Herr Hoffmann?

**Herr Prof. Hoffmann (DGKJ):** Die Meldung sagt nur, dass ich da bin und wie ich heiße.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich wollte nur sicherstellen, dass ich hier nichts übersehen habe. – Wenn es jetzt seitens der Stellungnehmer keinen Ergänzungsbedarf gibt, möchte ich die Runde für Fragen der Teilnehmer des Unterausschusses, respektive der AG eröffnen. Gibt es Fragen? Haben wir weiteren Klärungsbedarf? Haben wir genug gute Vorstellungen von dem Tracking? – GKV-SV, bitte.

**GKV-SV:** Ich habe eine Frage das Tracking betreffend. Das ist in diesem Beschlusssentwurf insbesondere zur Sicherzellerkrankung aufgetaucht. Ich habe aber den Vorschlag in der Regel so verstanden, dass er sich auf das gesamte Screening beziehen soll. Oder noch als Nachfrage: Gibt es Besonderheiten, die sich ausschließlich auf die Sichelzellerkrankung beziehen?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, GKV-SV. – Vielleicht kann ich die Frage noch ergänzen: Ich hatte jetzt die Kommentare auch so verstanden, dass es insbesondere bei dieser Erkrankung besonders wichtig ist, ein Tracking zu machen. Aber vielleicht habe ich da auch was herausgehört, was nicht stimmt. – Wer möchte darauf antworten? Frau Nennstiel, Sie haben sich gemeldet? Herr Blankenstein hat sich gemeldet. – Also Frau Nennstiel und dann Herr Blankenstein.

**Frau Dr. Nennstiel (GEKO):** Wir halten das bei allen Krankheiten für sehr wichtig. Wir sehen beispielsweise beim CF-Screening, dass wir bei über einem Drittel der Kinder nicht wissen, was aus Ihnen geworden ist, ob es jemals abgeklärt worden ist. Besonders beim Sichelzellscreening wird das Problem noch größer werden. Aber generell gilt das für alle Krankheiten.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! – Herr Blankenstein, bitte.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Im Prinzip kann ich Frau Nennstiel unterstützen. Das Tracking ist für alle Krankheiten wichtig. Wir müssen uns ja bewusst sein, dass wir hier Geld investieren bzw. die Versicherungsgemeinschaft Geld investiert. Jeder dann im Prinzip entdeckte, aber am Ende nicht erfolgreich oder rechtzeitig behandelte Fall, ist ein hoher Verlust und Schaden. Deswegen ist Tracking für alle Krankheiten entscheidend. Nach unserer Erfahrung macht es möglicherweise diese Gruppe der Betroffenen umso notwendiger als sonst – was nicht heißt, dass es sonst von alleine läuft –, dass man sie an die Hand nimmt und dorthin hinleitet, wo sie dann zur richtigen Therapie kommen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! – Dazu gibt es eine weitere Rückfrage vom GKV-SV.

**GKV-SV:** Meine zweite Frage würde diese Methodenvielfalt ansprechen. Ich denke, das ist auch ein Thema, das eher das gesamte Screening betrifft. Wir haben jetzt mehrere Methoden vorgegeben, die aus unserer Sicht dem Standard entsprechen, die gerade angewendet werden. Wir beziehen uns dazu auch auf eine europäische Empfehlung, in der vier Verfahren genannt werden. Es ist noch ein Verfahren dabei, dass wir auch im IQWiG-Bericht mit einer Studie hatten, und zwar die Isoelektrische Fokussierung. Man hat uns aber gesagt, dass das kein Verfahren ist, das nicht mehr angewendet wird.

Ein weiterer Punkt sind natürlich die innovativen Verfahren. Was ich aus diesem europäischen Papier entnehme, müssten erst noch die Studien vorliegen. Derzeit gibt es diese Studien meines Erachtens nicht. Sodass wir jetzt, mit dem, was wir vorgeben, eigentlich die aktuell gültigen Verfahren abbilden. Dass das in die Zukunft gerichtet möglicherweise nicht ausreichend ist, und dass es da Änderungen bedarf, ist nachvollziehbar. Aber kann man davon ausgehen, wenn man die drei Verfahren, die jetzt in der Richtlinie genannt werden, die Verfahren sind, die aktuell im Screening eingesetzt werden?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, GKV-SV! – Wer möchte darauf antworten? – Herr Blankenstein, bitte.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Der GKV-SV hat völlig recht, dass es natürlich ein Stück weit ein grundsätzliches Problem ist. Nur als Beispiel: Wir hatten 2005 das Thema des AGS-Screening mit einem Immunoassay. Inzwischen hat der G-BA die Richtlinie nicht wieder angefasst. Es gibt längst viel bessere Verfahren. Die feste Definition von Bestimmungsmethoden führt

auch dazu, dass natürlich ein möglicher Fortschritt versäumt wird. Insofern war auch unser Vorschlag: Man muss die Qualitätsansprüche vorgeben und dann ist im Prinzip jede Methode recht, die diese Qualitätsvorgaben erfüllt. Man muss hinterher in Form einer Evaluation oder noch besser einer kontinuierlichen Überprüfung der Qualität vergleichen, was dabei herauskommt.

Die Entwicklung der diagnostischen Verfahren ist schneller als die Zyklen, in denen die Richtlinie erneuert wird. Wir würden uns, glaube ich, sehr dafür einsetzen, wenn man sich diesen neuen Möglichkeiten nicht durch eine enge Vorgabe von Methoden in den Weg stellt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Blankenstein! – Ich kann hier im Chat lesen, dass Herr Nauck das ergänzt und schreibt:

Und Ringversuche anwenden!

Ich habe das hier einfach an dieser Stelle für Sie verlesen, Herr Nauck. Ich hoffe, das ist in Ordnung. – Dann würde ich jetzt zunächst an die Patientenvertretung übergeben.

**PatV:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann. Sie habe gerade auch in Ihrem Statement und auch in Ihrer schriftlichen Stellungnahme darauf rekurriert, dass die Stammzelltransplantation als kurative Option hier in Betracht kommt. Können Sie das vielleicht noch einmal erläutern, welche Bedeutung das hat, dass auch in die Versicherteninformation mit aufzunehmen?

In der AWMF-Leitlinie zur Stammzelltransplantation ist die Sichelzellerkrankung als kurativ ausgewiesen. Aber die ist auch nicht mehr gültig. Dazu tauchte bei uns auch die Frage auf, ob sie überarbeitet wird. Können Sie dazu Auskunft geben?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann die erste Frage gut beantworten, die zweite ist vielleicht etwas für Herrn Lobitz.

Der kritische Punkt ist, dass mit einer allogenen Stammzelltransplantation im frühen Alter eine hohe kurative Chance mit sehr geringer Mortalität besteht. Gerade auch in den letzten Jahren wird auch für diese Gruppe von Patienten in einem hohen Prozentsatz ein geeigneter Spender gefunden.

Mir geht es darum: Wenn man jetzt alleine die Patienteninformation durchliest, dann wirkt das so negativ. Dann wirkt es, als sei es eine chronische Krankheit, ganz schrecklich. Wir haben aber eine kurative Chance – das muss auch vermittelt werden –, wenn wir diese neue Gruppe von Personen, die wir jetzt aufgrund der Migrationswelle bei uns haben, auch in unser Gesundheitssystem integrieren.

Ja, Sie haben recht, dass sich in diesem Punkt die Sichelzell-Leitlinie formal nicht auf den neuesten Stand befindet. Aber es hat sich überhaupt nichts geändert. Es ist ein Standard. Die Pädiater dürfen es vielleicht noch einmal betonen. Die Pädiater achten bei jedem geeigneten Patienten frühzeitig darauf, dass er in dem entsprechenden Alter, und zwar vor Erreichen des Erwachsenenalters, nach Möglichkeit transplantiert wird. Der kritische Punkt ist: Es gibt ja inzwischen ganz gute Daten, die leider zeigen, dass beispielsweise zerebrale Infarkte, Silent-Infarkte – ohne, dass man das merkt – auch bei Jugendlichen schon auftreten. Das heißt: Wir sind hoch daran interessiert, dass diese Option der allogenen Stammzelltransplantation vor dem Eintritt von invalidisierenden Komplikationen eintritt, durchgeführt wird. – Herr Lobitz, jetzt habe ich Ihnen die Pädiatrie weggenommen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Wörmann! – Gibt es Ergänzungsbedarf? – Herr Lobitz, an Sie war ja verwiesen worden.

**Herr Dr. Lobitz (GPOH):** Ich habe nicht viel zu ergänzen. Das ist alles vollkommen richtig, was Herr Wörmann gesagt hat. Ich kann noch ergänzen, dass sowohl die Leitlinie für Kinder als auch die Leitlinie für Erwachsene jeweils in der Revision fertig sind und sich im Moment nur noch in dem bürokratischen Veröffentlichungsprozess befinden.

In der Kinderleitlinie ist die Stammzelltransplantation als Therapie der Wahl für alle Patienten empfohlen, die einen verfügbaren Spender haben. Die Leitlinie ist sogar über die GPOH schon verfügbar, nur noch nicht über die AWMF, weil da noch ein paar kleine bürokratische Hürden sind. Aber im Grunde ist das alles überarbeitet.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Lobitz! – Ich denke, die Frage ist beantwortet, GKV-SV? – Ja, wunderbar! Dann würde ich jetzt an Herrn Hoffmann übergeben.

**Herr Prof. Hoffmann (DGKJ):** Die Stellungnahme ging über die Methodiken, und das hat Herr Blankenstein sehr gut ausgeführt. Beispielsweise gibt es auch schon eine Kapillarelektrophorese, die sehr gut funktioniert. Es sind ja jetzt nicht 100 Verfahren. Wirklich Millionen Erfahrungen gibt es eigentlich nur mit einer Methode, die nicht so gut ist. Also macht es schon Sinn, das offener zu gestalten mit engen Kriterien für die Qualität, Ringversuche. – Danke.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Hoffmann! – Ich würde jetzt an die KBV übergeben.

**KBV:** Meine Frage schließt genau daran an. In den Stellungnahmen ist deutlich geworden, dass man weg von der Vorgabe von den Verfahren gehen sollte, hin zu den Gütekriterien. Jetzt ist das aber ein Bruch im Vergleich zu den bisherigen Richtlinien. Wenn das aktuell noch nicht umgesetzt werden können sollte – nur hypothetisch –, wie sieht es dann aus mit dieser Kapillarelektrophorese? Aus dem IQWiG-Bericht geht nicht eindeutig hervor, ob sie empfohlen wird oder nicht, deswegen der Dissens. Es ist offenbar auch schwierig, das zu diskutieren. Deswegen die Frage in die Runde: Wie schätzen Sie es ein, sollte man es aufnehmen, ja oder nein?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! – Ich habe jetzt eine Meldung von Herrn Blankenstein und von Herrn Hoffmann. – Herr Blankenstein, bitte.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Prinzipiell gibt es ein Screening-geeignetes Verfahren mit der Kapillarelektrophorese. Keiner von uns hat eigene Daten, die jetzt tatsächlich Qualitätskriterien machen. Ich denke, es ist aber geeignet dafür. Es ist eher eine Frage, wie sehr das hochdurchsatzfähig ist. Aber prinzipiell gehört das zu den geeigneten Verfahren. Aber unser Wunsch, unser Vorschlag war ja im Prinzip – nicht Methode eins, zwei, drei –, sondern über Qualitätskriterien, bestandene Ringversuche, von mir aus auch enge Qualitätskriterien zu formulieren, um dann die Möglichkeit zu bieten, neue Methoden mit einzubeziehen. Dazu gehört natürlich die Kapillarelektrophorese als potenzielle Methode auch weiterhin.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Blankenstein! – Dann übergebe ich an Herrn Hoffmann.

**Herr Prof. Hoffmann (DGKJ):** Ich habe noch eine Ergänzung: Es ist nach meinem Kenntnisstand – ich mache das ja schon lange –, aber nicht so, dass für alle Screening-Erkrankungen festgelegt ist, wie man das misst. Das ist primär für die Massenspektrometrie so festgelegt worden für diese Erkrankung. Aber die anderen, die so alt sind wie ich, aber vielleicht noch ein bisschen frischer im Kopf, können das genauso sagen. Nach meiner Meinung ist das für eine ganze Reihe von Screenings so. Sodass das jetzt nicht ein Bruch in der Konzeption des Screenings wäre.

Damals 2005 wurde die Tandem-MS hineingeschrieben, weil das nicht nur ein Meilenstein war, sie diente auch dazu, dass man mehrere Krankheiten durch Multi-Omics identifizieren konnte. Dort stand einiges zur Methodik drin, weil die genauer festgelegt werden musste. Für die Einzelerkrankung – und das ist die Sichelzellanämie – ist das nicht festgelegt. Bei AGS, Galaktosämie würde das eigentlich gar nicht stören; für die gibt es noch nicht einmal die Qualitätskriterien. Das könnte man retrospektiv machen. Allerdings arbeiten wir ja schon seit Jahrzehnten gut damit. – Aber, ich bitte um Korrektur, wenn ich etwas falsch sage.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Hoffmann! – Ich habe zunächst eine Wortmeldung von Herrn Lobitz auch zum Thema Methoden.

**Herr Dr. Lobitz (GPOH):** Ich wollte auch noch einmal etwas sagen zu den drei Verfahren, die genannt wurden – die HPLC, die Tandem-Massenspektrometrie und die Kapillarelektrophorese. Die sind als Methoden alle gleich gut. Die HPLC ist über Jahrzehnte der Goldstandard gewesen; die Kapillarelektrophorese erreicht die gleichen Testgütekriterien; die Tandem-Massenspektrometrie auch.

Es wurde eben schon einmal auf dieses europäische Konsensus-Papier verwiesen: Da bin ich damals der Erstautor gewesen. Ich habe also quasi diese Gruppe koordiniert und weiß genau, was dort drinsteht. Und es steht auch drin, dass in Zukunft alternative Verfahren in Erwägung gezogen werden sollten, sofern sie denn in der Lage sind, diese hohen Qualitätsstandards, die insbesondere die HPLC hat – da gibt es zig Millionen Untersuchungsdaten –, auch erreichen. Also dieses europäische Konsensus-Statement schließt nicht aus, dass neue Methoden in Zukunft Eingang finden. Insofern, denke ich, sollten wir das auch nicht kategorisch ausschließen. Aber die besten Daten gibt es zu den drei Verfahren, die im Bericht genannt sind.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich habe zunächst einen Kommentar von Herrn Nauck, dann Herr Blankenstein und anschließend noch einmal der GKV-SV. Dann muss ich auch schon anfangen, einen bisschen auf die Zeit zu schauen. – Bitte, Herr Nauck.

**Herr Prof. Nauck (DGKL):** Ich habe gerade in dem Chat geschrieben, dass wir bei der Überarbeitung der Rili-BÄK 2019 Trockenblut als Untersuchungsmaterial mit aufgeführt haben. Sodass da jetzt Qualitätskriterien für zumindest einige SAEs vorliegen. Das sollte in Zukunft aus meiner Sicht klar ausgebaut werden. Damit unterstütze ich auch an dieser Stelle noch einmal die Methodenvielfalt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank! Das heißt, an denen könnte man sich orientieren. – Herr Blankenstein, bitte.

**Herr Dr. Blankenstein (DGNS):** Ich habe nur eine kurze Korrektur zu dem Kommentar von Herrn Hoffmann. Es sind eigentlich für alle Screening-Zielerkrankungen Methoden vorgelegt. Gerade von den damals 2005 vorgelegten Methoden hat man den Eindruck, dass es uns jetzt,

fünfzehn Jahre später, eher ein bisschen behindert als fördert bei der Verbesserung der Qualität. Insofern, wie von der GKV-SV oder auch von der KBV schon angesprochen, ist es durchaus ein allgemeines Thema. Aber es ist sicherlich nicht besser, wenn wir uns jetzt unnötig einschränken.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Blankenstein! – Ich übergebe jetzt an den GKV-SV.

**GKV-SV:** Ich habe noch eine Frage in Bezug auf diese europäische Empfehlung. Dort steht, dass diese neuen Verfahren wie etablierte Verfahren getestet sein müssen. Gibt es dazu Studien, dass man sich das anschauen kann, ob das denn so ist? Bei dem, was ich recherchiert habe, habe ich die Erfahrung gemacht, dass die neuen Verfahren eher noch in einer experimentellen Phase sind.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Da übergebe ich doch an den Autor. – Herr Lobitz.

**Herr Dr. Lobitz (GPOH):** Es ist vollkommen richtig, was Sie sagen. – Gute Daten im Sinne von viele Daten gibt es nur für die HPLC, Tandem-Massenspektrometrie und die Kapillarelektrophorese. Alles andere sind Pilotstudien. Es gibt beispielsweise aus Heidelberg eine Pilotstudie zu der Mutationssuche. Das hat alles wunderbar funktioniert, aber im Vergleich zu den publizierten Daten für die anderen Methoden, gibt es deutlich weniger Daten. – Das ist vollkommen richtig, was Sie sagen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Lobitz! – Gibt es weitere drängende Fragen? Wenn das nicht der Fall ist, dann möchte ich mich bei Ihnen allen sehr bedanken. Sehr bedanken sowohl für Ihre schriftlichen Stellungnahmen als auch dafür, dass Sie heute an der mündlichen Anhörung teilgenommen haben. Vielen Dank auch für die präzise und konzentrierte Diskussion. Ich wünsche Ihnen allen noch einen guten Tag.

Schluss der Anhörung: 14:17 Uhr

**Würdigung der Stellungnahmen:**

Die mündlichen Stellungnahmen enthalten Hinweise zur Kapillarelektrophorese, die zur Änderung der Position von GKV-SV/KBV/PatV geführt haben. Somit ergibt sich aus den mündlichen Stellungnahmen Änderungsbedarf am Beschlussentwurf.

## C Anlagenverzeichnis

Anlage 1	IQWiG-Abschlussbericht „Screening auf Sichelzellerkrankung (SCD) bei Neugeborenen“, S18-01, Version: 1.0, Stand: 25.07.2019
Anlage 2	Dokumentation der Expertenanhörung
Anlage 3	Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf „ <i>Screening auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen</i> “ sowie das Schreiben der Gendiagnostik-Kommission





IQWiG-Berichte – Nr. 797

# **Screening auf Sichelzellerkrankheit (SCD) bei Neugeborenen**

**Abschlussbericht**

Auftrag: S18-01  
Version: 1.0  
Stand: 25.07.2019

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Screening auf Sichelzellkrankheit (SCD) bei Neugeborenen

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

28.06.2018

**Interne Auftragsnummer:**

S18-01

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### **Externe Sachverständige**

- Claudia Bollig, Institut für Evidenz in der Medizin (für Cochrane Deutschland Stiftung), Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Freiburg
- Roswitha Dickerhoff, Pädiatrisch-hämatologische Praxis Prof. Dr. Eber, München

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

#### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Britta Runkel
- Konstanze Angelescu
- Birgit Klüppelholz
- Ulrike Lampert
- Anne Rummer
- Wiebke Sieben

**Schlagwörter:** Neugeborenencreening, Anämie – Sichelzellen, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Neonatal Screening, Anemia – Sickle Cell, Benefit Assessment, Systematic Review

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-screensings auf Sichelzellerkrankheit. Dabei wird das Neugeborenen-screening auf Sichelzellerkrankheit in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet.

### ***Fazit***

Ein Neugeborenen-screening auf Sichelzellerkrankheit, an das sich weitere Interventionen wie eine Angehörigenschulung und infektionsprophylaktische Maßnahmen anschließen, zeigt im Vergleich zu keinem Screening einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Vermeidung von Todesfällen unter den betroffenen Kindern. Dieser Anhaltspunkt für einen Nutzen stützt sich auf 1 retrospektive, historisch vergleichende Screeningstudie mit einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse, jedoch dramatisch großem Interventionseffekt. Laufende Studien zur Screeningkette wurden nicht identifiziert.

Zur Frage, welche diagnostischen Testverfahren für ein Screening auf Sichelzellerkrankheit in Deutschland geeignet sind, wurden ergänzend Studien zur diagnostischen Güte betrachtet. Die Datenlage aus diesen Studien reichte nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen. Der positive prädiktive Wert einzelner Studien zeigt aber, dass es geeignete Testverfahren gibt, um Neugeborene mit Sichelzellerkrankheit zu identifizieren (von den mittels Tandem-Massenspektrometrie und Hochleistungsflüssigkeitschromatografie identifizierten Babys waren alle tatsächlich von einer Sichelzellerkrankheit betroffen).

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
<b>4.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette</b> .....	<b>6</b>
4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	6
4.2.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte .....	7
4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.....	8
4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	8
<b>4.3 Studien zur diagnostischen Güte</b> .....	<b>9</b>
4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	9
4.3.2 Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen .....	10
4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit .....	10
4.3.4 Ergebnisse zu den Zielgrößen.....	11
<b>4.4 Landkarte der Beleglage</b> .....	<b>11</b>
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>12</b>
<b>6 Fazit</b> .....	<b>13</b>
<b>Details des Berichts</b> .....	<b>14</b>
<b>A1 Projektverlauf</b> .....	<b>14</b>
<b>A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>14</b>
<b>A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>15</b>
<b>A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0</b> .....	<b>16</b>
<b>A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette in die Untersuchung</b> .....	<b>17</b>
A2.1.1 Population.....	17
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	17
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	17
A2.1.4 Studientypen .....	17

A2.1.5	Studiendauer .....	18
A2.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette).....	18
<b>A2.2</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn in die Untersuchung .....</b>	<b>19</b>
A2.2.1	Population.....	19
A2.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	19
A2.2.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	20
A2.2.4	Studientypen .....	20
A2.2.5	Studiendauer .....	20
A2.2.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn) .....	20
<b>A2.3</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung.....</b>	<b>21</b>
A2.3.1	Population.....	21
A2.3.2	Indextest.....	21
A2.3.3	Referenztest .....	21
A2.3.4	Zielgrößen.....	22
A2.3.5	Studientypen .....	22
A2.3.6	Studiendauer .....	22
A2.3.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte) .....	22
<b>A2.4</b>	<b>Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....</b>	<b>23</b>
<b>A2.5</b>	<b>Umfassende Informationsbeschaffung.....</b>	<b>24</b>
A2.5.1	Primäre Informationsquellen .....	24
A2.5.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	24
A2.5.1.2	Studienregister .....	24
A2.5.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	24
A2.5.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	24
A2.5.2.2	Weitere Suchtechniken .....	24
A2.5.2.3	Anhörung .....	24
A2.5.2.4	Autorenanfragen.....	25
A2.5.3	Selektion relevanter Studien.....	25
<b>A2.6</b>	<b>Informationsbewertung .....</b>	<b>25</b>
A2.6.1	Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien.....	26
A2.6.2	Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte.....	27
<b>A2.7</b>	<b>Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>27</b>
A2.7.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	27

A2.7.2	Metaanalysen .....	28
A2.7.2.1	Metaanalysen für vergleichende Interventionsstudien.....	28
A2.7.2.2	Metaanalysen für Studien zur diagnostischen Güte.....	28
A2.7.3	Aussagen zur Beleglage.....	29
A2.7.4	Sensitivitätsanalysen.....	30
A2.7.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	30
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
<b>A3.1</b>	<b>Umfassende Informationsbeschaffung.....</b>	<b>32</b>
A3.1.1	Primäre Informationsquellen .....	32
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken.....	32
A3.1.1.2	Studienregister .....	34
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	35
A3.1.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	35
A3.1.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken .....	35
A3.1.2.3	Anhörung .....	35
A3.1.2.4	Autorenanfragen.....	35
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	36
<b>A3.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur Screeningkette .....</b>	<b>37</b>
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	37
A3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	39
<b>A3.3</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte.....</b>	<b>40</b>
A3.3.1	Metaanalysen .....	42
A3.3.2	Sensitivitätsanalysen.....	42
A3.3.3	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	42
<b>A3.4</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte .....</b>	<b>42</b>
A3.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	42
A3.4.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials .....	54
A3.4.2.1	Verzerrungspotential nach QUADAS 2.....	54
A3.4.2.2	Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2 .....	54
<b>A3.5</b>	<b>Ergebnisse zu den Zielgrößen .....</b>	<b>55</b>
A3.5.1	Ergebnisse zum positiven prädiktiven Wert.....	55
A3.5.2	Sensitivitätsanalysen.....	59
A3.5.3	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>60</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>	<b>60</b>
<b>A4.2</b>	<b>Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....</b>	<b>60</b>

<b>A4.3</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens .....</b>	<b>60</b>
<b>A4.4</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum Vorbericht .....</b>	<b>62</b>
A4.4.1	Rahmenbedingungen der Angehörigenschulung .....	62
A4.4.2	Homozygotie und Heterozygotie .....	63
A4.4.3	Generelles Screening versus Screening in Risikogruppen .....	63
A4.4.4	Regelungsbedarf des Umgangs mit Anlageträgern und anderen Hämoglobinopathien .....	63
A4.4.5	Zusätzlich relevante Literatur / Einschlusskriterien zu streng.....	64
A4.4.6	Unterschätzung des Effekts des Neugeborenen Screenings.....	65
A4.4.7	Studien zum frühen versus späten Studienbeginn .....	66
<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>67</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>75</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>75</b>
A6.1.1	Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette .....	75
A6.1.2	Studien zur diagnostischen Güte .....	75
<b>A6.2</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>76</b>
A6.2.1	Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette .....	76
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>76</b>
A6.3.1	Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette .....	76
A6.3.2	Studien zur diagnostischen Güte .....	89
<b>A6.4</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....</b>	<b>99</b>
A6.4.1	Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette .....	99
A6.4.2	Studien zur diagnostischen Güte .....	99
<b>A7</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>100</b>
<b>A7.1</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>100</b>
A7.1.1	Vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette .....	100
A7.1.2	Studien zur diagnostischen Güte .....	103
<b>A7.2</b>	<b>Suche in Studienregistern.....</b>	<b>108</b>
A7.2.1	Vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette .....	108
A7.2.2	Studien zur diagnostischen Güte .....	109
<b>A8</b>	<b>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....</b>	<b>110</b>



**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....	8
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette) .....	19
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn) .....	21
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte) .....	23
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	30
Tabelle 6: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente zur diagnostischen Güte .....	35
Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette) .....	36
Tabelle 8: Studienpool zur diagnostischen Güte (Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren) .....	36
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur Screeningkette .....	37
Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien zur Screeningkette .....	38
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien zur Screeningkette .....	38
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zur Screeningkette .....	39
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....	39
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Mortalität .....	40
Tabelle 15: Ergebnisse – Mortalität .....	41
Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte .....	42
Tabelle 17: Ein- / Ausschlusskriterien für Neugeborene in den Studien zur diagnostischen Güte .....	43
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zur diagnostischen Güte ..	43
Tabelle 19: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte .....	44
Tabelle 20: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2 .....	54
Tabelle 21: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2 .....	54
Tabelle 22: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des Neugeborenentests zur Erkennung der Erkrankung .....	56
Tabelle 23: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des Neugeborenentests zur Erkennung des Trägerstatus und der Erkrankung .....	58

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette und der Studienselektion.....	33
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche nach Studien zur diagnostischen Güte und der Studienselektion .....	34

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CE	Capillary Electrophoresis (Kapillarelektrophorese)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent Assay (Antikörper-basierter Nachweis von Antigenen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Hb	Hämoglobin
HbA	Hämoglobin A
HbC	Hämoglobin C
HbF	Hämoglobin F (fetales Hämoglobin)
HbS	Hämoglobin S (Sichelzellerhämoglobin)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatografie)
IEF	isoelektrische Fokussierung
IHE	Institute of Health Economics (Institut für Gesundheitsökonomie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
NBS	Neugeborenen-Screening
NHS	National Health Service (nationaler Gesundheitsdienst)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PPV	positiver prädiktiver Wert
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCD	Sickle Cell Disease (Sichelzellerkrankheit)
SCD-S/ $\beta$ -Thalassämie	Compound heterozygote Sichelzellerkrankheit HbS $\beta$ Thal (Kombination HbS-Mutation und $\beta$ -Thalassämie-Mutation)
SCD-S/C	Compound heterozygote Sichelzellerkrankheit HbSC (Kombination HbS-Mutation und HbC-Mutation)
SCD-S/S	homozygote Sichelzellerkrankheit (Genotyp 2 HbS-Mutationen)
SCU	Sickle Cell Unit (Spezialabteilung für Sichelzellerkrankheit)
VOPT	Verification of only positive Testers
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## 1 Hintergrund

Die Sichelzellerkrankung (SCD) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, der eine genetisch bedingte Hämoglobinanomalie zugrunde liegt (eine sogenannte Hämoglobin-S-Mutation [HbS-Mutation]). Neben der homozygoten Sichelzellerkrankung (SCD-S/S) gibt es kombinierte heterozygote Formen (compound-heterozygot), die zum klinischen Bild der Sichelzellerkrankung führen. Häufig liegt eine Kombination mit einer  $\beta$ -Thalassämie (SCD-S/ $\beta$ -Thalassämie) oder einer Mutation für die Hämoglobinvariante HbC (SCD-S/C) vor. Daneben sind weitere, seltene Kombinationen bekannt [1].

Verlässliche Angaben zur Prävalenz und zur Anzahl der mit einer SCD geborenen Kinder in Deutschland gibt es nicht, jedoch wird geschätzt, dass etwa 3000 Menschen derzeit in Deutschland mit dieser Krankheit leben [2,3]. Laut einer Erhebung anhand von AOK-Daten der Geburtsjahrgänge 2009 und 2010 liegt die Prävalenz unter AOK-Versicherten bei 0,196 je 1000 Neugeborenen [4]. Die globale Prävalenz der SCD wird auf 2,28 je 1000 geschätzt [5]. Sie ist regional sehr unterschiedlich und korreliert mit der Ausbreitung von Malaria. So tritt die SCD vor allem in der afrikanischen Subsahara, in Teilen des östlichen Mittelmeerraums, des Nahen Ostens und Indiens auf und wurde durch Migrationsbewegungen global verbreitet [1,6]. Dementsprechend liegen die Prävalenzschätzungen für Afrika bei 10,68 und für Europa lediglich bei 0,07 je 1000 [5]. Bezogen auf die jährlichen Geburten schätzt man, dass in der afrikanischen Subsahara 230 000 Kinder (0,74 % der Geburten), in ganz Europa dagegen nur insgesamt 1300 Kinder mit einer SCD geboren werden [1], hochgerechnet auf Deutschland entspräche das etwa 200 Kindern pro Jahr. Es ist davon auszugehen, dass die SCD in Deutschland nur bei Nachfahren aus den genannten Regionen (afrikanische Subsahara, östlicher Mittelmeerraum, Naher Osten und Indien) auftritt.

Die Hämoglobinmoleküle in den Erythrozyten sind für den Sauerstofftransport im Blut verantwortlich. Ein Hämoglobinmolekül setzt sich aus 4 Aminosäureketten (Globinen) zusammen. Das Hämoglobin A (HbA), das physiologische Haupthämoglobin gesunder Erwachsener, besteht aus 2  $\alpha$ - und 2  $\beta$ -Globinen. Bei der SCD kommt es aufgrund einer Punktmutation im  $\beta$ -Globin codierenden Gen (sogenannte HbS-Mutation) zum Austausch einer Aminosäure im  $\beta$ -Globin; die Glutaminsäure wird durch Valin ersetzt. Ein solches Sichelzellerhämoglobin (HbS) unterscheidet sich in seinen strukturellen Eigenschaften von dem HbA.

Sichelzellerhämoglobine verkleben faserartig miteinander, wenn die Hämoglobinmoleküle den Sauerstoff abgegeben haben. Diese HbS-Fasern schädigen die Erythrozyten und verleihen ihnen eine sichelförmige Gestalt [1,7]. Solche pathologischen Erythrozyten haben im Vergleich zu den gesunden, runden Erythrozyten eine verkürzte Lebensdauer und zerfallen schneller (sogenannte Hämolyse). Dies führt meist zu einer chronischen hämolytischen Anämie [7]. Zudem sind Sichelzellen weniger flexibel, dadurch ist die Blutviskosität erhöht und es kommt zu rezidivierenden und meist schmerzhaften Gefäßverschlüssen (Vasookklusion).

Der Schweregrad und der Zeitpunkt einer Manifestation von Symptomen und Komplikationen bei der SCD variieren [1,6,8,9]. Da im Fötus vorwiegend fetales Hämoglobin F (HbF) gebildet

wird, das im Gegensatz zum HbA nicht aus 2  $\alpha$ - und 2  $\beta$ -Globinen, sondern aus 2  $\alpha$ - und 2  $\gamma$ -Globinen besteht, macht sich die durch die Mutation im  $\beta$ -Globin-Gen genetisch angelegte SCD erst nach der Geburt bemerkbar, wenn das pränatal dominierende HbF zunehmend durch HbS ersetzt wird [10]. Erst ungefähr ab dem 3. Lebensmonat liegt HbS in einer solchen Konzentration vor, dass es zu Symptomen kommen kann.

Die hämolytische Anämie, die erhöhte Blutviskosität und die Vasookklusion haben zur Folge, dass die Sauerstoffversorgung der Gewebe reduziert ist. Eine chronische Schädigung fast aller Organe kann die Folge sein [1,6,11]. Zu den akuten Organkomplikationen zählen zerebrale Infarkte, das akute Thoraxsyndrom, Nierenversagen, Milzinfarkte, Milzsequestration, Sepsis und aplastische Anämie. Dehydratation, Hypoxie, Fieber und Infektionen wirken als auslösende Faktoren für die Symptome und Komplikationen [6,9].

Behandlungsansätze zielen darauf ab, die Symptome und Komplikationen auslösenden Faktoren und vasookklusive Krisen zu vermeiden [12-16]. Die deutsche Leitlinie des Konsortiums der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) empfiehlt zur Behandlung von Sichelzellerkrankten [9] neben präventiven Verhaltensmaßnahmen, wie die Aufklärung über Anzeichen akuter Komplikationen und die Anleitung zu Verhaltensmaßnahmen (siehe auch [12]), eine Infektionsprophylaxe inklusive Impfungen (siehe auch [13-16]) sowie eine lebenslange strukturierte Langzeitüberwachung und Therapie von Sichelzellerkrankten [9]. Empfohlen werden die Gabe von Hydroxycarbamid [17,18], evtl. präoperative Transfusionen vor größeren Eingriffen [19], Transfusionen bei oder zur Vermeidung von Komplikationen [20,21] und als kurativer Ansatz die Stammzelltransplantation.

Eine SCD lässt sich über eine Blutprobe diagnostizieren. Zum Einsatz kommen biochemische Methoden (zum Beispiel die isoelektrische Fokussierung [IEF], die Kapillarelektrophorese [CE] oder die Hochleistungsflüssigkeitschromatografie [HPLC]), bei denen die zuvor biochemisch aufgetrennten Hämoglobine analysiert werden. Zu den neueren Verfahren zählen die Massenspektroskopie und eine molekulargenetische Analyse des  $\beta$ -Globin codierenden Gens [1,22]. Zur SCD-Diagnostik kann auf Filterpapierkarten aufgetropftes getrocknetes Blut verwendet werden. Beim in Deutschland gemäß der Kinder-Richtlinie des G-BA [23] durchgeführten erweiterten Neugeborenen-Screening wird in der 36. bis 72. Lebensstunde Venen- oder Fersenblut gewonnen, auf Filterpapierkarten aufgetropft und hinsichtlich anderer Zielerkrankungen untersucht. Die SCD gehört nicht zu den Zielerkrankungen, die im Rahmen des erweiterten Neugeborenen-Screenings gesucht werden. Laut einer Erhebung anhand von Routinedaten von AOK-versicherten Kindern der Geburtsjahrgänge 2009 und 2010 findet eine frühe Diagnosestellung, d. h. im 1. oder 2. Lebensquartal, nur in 15,4 % der Fälle statt. Der Median der Diagnosestellung liegt aktuell bei Quartal 7 [4].

Ziel eines Neugeborenen-Screenings auf SCD ist die frühere Identifikation und Behandlung von Kindern. In den USA [24], England [25], Frankreich [26], Spanien [27], den Niederlanden [28] und in Belgien [29] ist ein Neugeborenen-Screening auf SCD etabliert.

## **2 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-screensings auf Sichelzellerkrankheit. Dabei wird das Neugeborenen-screening auf Sichelzellerkrankheit in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet.

### 3 Methoden

In die Nutzenbewertung wurden vergleichende Studien der Screeningkette eingeschlossen. Für den Fall, dass solche Studien nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen sollten, war eine Bewertung vergleichender Interventionsstudien zum Therapiebeginn sowie von Studien zur diagnostischen Güte als die einzelnen Bausteine der Screeningkette vorgesehen (Linked Evidence).

#### **Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette**

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Neugeborene. Die Prüflintervention bildete das Neugeborenen-Screening auf SCD in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung. Als Vergleichsintervention galt keine Screeningstrategie oder eine Diagnosestellung ohne weitere Maßnahmen und Behandlungen.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),
- Morbidität (zum Beispiel Schmerzen, Organschäden, Entwicklungsstörungen und Wachstumsverzögerung, Infektionen, Krankenhausaufenthalte, durch eine Anämie hervorgerufene verminderte Leistungsfähigkeit sowie Atemnot und Abgeschlagenheit),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes.

Es sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Sofern die auf RCTs basierende Datenlage zur Nutzenbewertung nicht ausreichte, wurden auch nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien und vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

#### **Studien zum Therapiebeginn**

In die Bewertung sollten Studien mit Patientinnen und Patienten mit SCD eingeschlossen werden. Die Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit früherem Therapiebeginn musste auf die Screeningsituation bei Neugeborenen übertragbar sein. Die zu prüfende Intervention sollte ein früherer Therapiebeginn bilden. Als Vergleichsintervention galt ein späterer Therapiebeginn. Für die Untersuchung sollten die oben genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet werden. Es sollten RCTs in die Bewertung eingeschlossen werden. Sofern die auf RCTs basierende Datenlage zur Bewertung nicht ausreichte, sollten auch nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien und vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen werden. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

### **Studien zur diagnostischen Güte**

Zur Bewertung der diagnostischen Güte wurden ergänzend Studien mit Neugeborenen eingeschlossen. Der Indextest war die Testung auf SCD unter Verwendung von Filterpapierkarten. Den Referenztest bildeten genetische Analysen sowie, bei unauffälligem Befund, zusätzlich die Nachbeobachtung. Es wurden diagnostische Querschnitt-, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien eingeschlossen, aus denen Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte in Hinblick auf die Entdeckung der SCD ableitbar waren.

### **Informationsbeschaffung**

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom G-BA übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente.

Die Selektion relevanter Studien der Screeningkette erfolgte von 3 Personen unabhängig voneinander. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst. Die Selektion relevanter Studien zur diagnostischen Güte erfolgte von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewerinnen oder Reviewern aufgelöst.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst werden.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall sollte die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen werden.



## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung**

Die Informationsbeschaffung identifizierte 1 Studie (1 Dokument) zur Screeningkette als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung.

Es wurden keine laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 24.04.2019 statt.

Zwecks gesonderter Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren identifizierte die Informationsbeschaffung 8 Studien (9 Dokumente) als relevant. Es wurden keine laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche nach Studien zur diagnostischen Güte fand am 24.04.2019 statt.

### **4.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette**

#### **4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Als vergleichende Studie der Screeningkette wurde King 2007 [30] identifiziert. Die Studie beschreibt ein Interventionsprogramm zum Neugeborenen-Screening auf SCD in Jamaika und vergleicht dessen Ergebnisse mit denen einer historischen Kohorte einer Beobachtungsstudie gleicher geografischer Herkunft, der Jamaican Sickle Cell Cohort Study [31,32].

Am Interventionsprogramm zum Neugeborenen-Screening auf SCD beteiligten sich 3 Krankenhäuser, die zwischen November 1995 und Juli 2006 insgesamt 150 803 Neugeborene auf SCD screenen und bei diagnostizierter SCD-S/S behandeln. Das Victoria Jubilee Hospital Kingston, die größte Entbindungsklinik Jamaikas, screenen über den gesamten Zeitraum Neugeborene auf SCD, 2 weitere Krankenhäuser aus der Region Kingston ab Oktober 1997 beziehungsweise ab April 1998.

Dazu wurde bei der Geburt Nabelschnurblut auf eine Filterpapierkarte getropft und in ein zentrales Labor, das Labor der Spezialabteilung für Sichelzellerkrankheit Kingston (Sickle Cell Unit [SCU]), transportiert. Die Erstuntersuchung der Proben erfolgte mittels Hämoglobinelektrophorese auf Celluloseacetat. Bei auffälligen Proben war eine Agargelelektrophorese nachgeschaltet (King 2007 [30] mit Verweis auf Serjeant 1974 [33]). Bei Entdeckung einer Hämoglobinopathie, ungeeigneten Proben oder unklaren Ergebnissen wurden die Eltern zur Abklärungsdiagnostik eingeladen. Kamen die Eltern dieser Einladung nicht nach, besuchte eine Krankenschwester die Familien und hielt sie an, das Kind zur Abklärungsuntersuchung in der SCU vorzustellen.

Das Screeningprogramm sah vor, dass eine differenzierende Bestätigungsdiagnostik in der 4. bis 6. Lebenswoche erfolgen sollte. Mit der bestätigten Diagnose einer SCD-S/S war das Interventionsziel verknüpft, die diagnostizierten Kinder vor dem 4. Lebensmonat in die weiteren Maßnahmen des Programms einzubinden. Dies bedeutete, dass die Eltern ihre Kinder vor deren 4. Lebensmonat in einer der beteiligten Kliniken zur Erstberatung vorstellen sollten. Bei der Erstberatung wurden die Eltern bezüglich der Sichelzellerkrankheit geschult und dazu

angeleitet, bei ihrem Kind eine Milzpalpation durchzuführen. Ab dem 4. Lebensmonat sollten die Kinder eine Penizillin-Prophylaxe erhalten und bis zum 5. Lebensjahr alle 3 Monate (nach dem 5. Lebensjahr alle 6 Monate) routinemäßig untersucht werden.

Eltern von 40 der 435 Neugeborenen mit einer SCD-S/S, die durch das Screening entdeckt, durch die differenzierende Diagnostik bestätigt und in das weitere Interventionsprogramm eingeschrieben wurden, erschienen nicht zur Erstberatung. Im Zusammenhang mit der Evaluation des Screeningprogramms wurden die Ergebnisse der übrigen 395 Neugeborenen mit SCD-S/S analysiert.

King 2007 vergleicht die Überlebenswahrscheinlichkeiten dieser Geburtskohorte mit SCD-S/S, die einem Interventionsprogramm zugeführt wurde (Interventionskohorte), mit den in früheren Publikationen berichteten Ergebnissen der ersten Teilpopulation der Jamaican Sickle Cell Cohort Study (Serjeant 1993 [31], Lee 1995 [32]).

Bei der Jamaican Sickle Cell Cohort Study handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, die initiiert wurde, um Informationen zum Krankheitsverlauf der SCD zu generieren. Zwischen Juni 1973 und Dezember 1981 untersuchte das Victoria Jubilee Hospital Kingston dazu 100 000 Neugeborene auf SCD. Es wurde bei der Geburt Nabelschnurblut gesammelt und ebenfalls mittels Hämoglobinelektrophorese auf Celluloseacetat und nachgeschalteter Agargelelektrophorese bei auffälligen Proben analysiert [33]. Über den gesamten Zeitraum wurde bei 315 Kindern eine SCD-S/S diagnostiziert, deren Ergebnisse in 3 Teilpopulationen aufgeteilt dargestellt und analysiert wurden [30,32].

Zu möglichen Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf war zu Beginn der Jamaican Sickle Cell Cohort Study noch wenig bekannt. Daher verglichen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler 125 Kinder mit diagnostizierter SCD-S/S mit einer Gruppe ohne SCD. Sie analysierten beide Gruppen hinsichtlich ihrer Mortalität und Morbidität [31] und deckten durch diese Zwischenauswertung Zusammenhänge zwischen Infektionen und schweren Komplikationen der SCD auf. Infolgedessen entwickelten sie Maßnahmen und erprobten diese im weiteren Verlauf der Beobachtungsstudie. King 2007 berichtet, dass 1979 mit der Einführung der Elternschulung ein deutlicher Rückgang der Letalität bei akuter Milzsequestration verbunden war. Erste Untersuchungen zur Infektionsprophylaxe begannen bei Kindern über 6 Monate im Mai 1978 [15]. Die als Beobachtungsstudie begonnene Jamaican Sickle Cell Cohort Study entwickelte sich nach und nach zu einer Interventionsstudie. 105 Kindern mit SCD-S/S aus der 1. Teilpopulation, die von Juli 1973 bis Dezember 1975 geboren und diagnostiziert wurden, blieb in ihren ersten Lebensjahren unbehandelt und stellt für die vorliegende Nutzenbewertung die Vergleichsgruppe dar.

#### **4.2.2 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte**

Aus King 2007 konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Es wurden Daten zum Endpunkt Morbidität berichtet

(Krankenhausaufenthalte, „schwere Krankheiten“, invasive Pneumokokkenerkrankungen), diese waren aufgrund ihrer Operationalisierung jedoch nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. Zum Endpunkt Lebensqualität wurden keine Daten berichtet.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte		
	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
King 2007	●	○	-
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Daten zur Überlebenswahrscheinlichkeit wurden berichtet und waren verwertbar.</li> <li>○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.</li> <li>- Der Endpunkt wurde nicht erhoben.</li> </ul>			

#### 4.2.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Die vergleichende Studie der Screeningkette (King 2007) wurde als mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet. Dies lag an der historischen Kontrollgruppe und der fehlenden Confounderkontrolle. Die Daten wurden retrospektiv aus der Praxis erhoben, daher ist von fehlender Verblindung auszugehen. Zudem gab es keine Angaben zu Baselinedaten, da es sich jedoch um Neugeborene aus einer Region handelt, kann von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden.

Da sich ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf das Verzerrungspotenzial aller erhobenen Endpunkte niederschlägt, wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität für die Studie King 2007 ebenfalls als hoch bewertet.

#### 4.2.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die Ergebnisse zur Mortalität aus der vergleichenden Studie der Screeningkette (King 2007) zeigen bei Neugeborenen mit homozygoter Sichelzellerkrankung (SCD-S/S) einen dramatischen Effekt zugunsten eines Neugeborenen Screenings auf SCD in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und mit weiteren Interventionsmaßnahmen (Interventionsgruppe) im Vergleich zu keiner Screeningstrategie beziehungsweise einer Diagnosestellung ohne weitere Maßnahmen (Vergleichsgruppe).

King 2007 berichtet die Überlebenswahrscheinlichkeit bis zum 1., 2., 3., 5. und 10. Lebensjahr. Bis zum 1. Lebensjahr verstarben in der Interventionsgruppe 0,01 % der Neugeborenen mit einer SCD-S/S, in der Vergleichsgruppe waren es dagegen 0,10 %. Es zeigen sich ein deutlicher Gruppenunterschied und ein dramatischer Effekt mit einem Odds Ratio von 0,09 (95 %-KI [0,03; 0,30]) und einem p-Wert < 0,001. Hieraus lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten eines Neugeborenen Screenings auf SCD in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und weiteren Interventionsmaßnahmen im Vergleich zu keinem Screening ableiten.

Es zeigen sich konsistente Effekte für die Auswertungen bis zum 5. Lebensjahr. Die Angaben im 2. und 3. Lebensjahr zeigen in der Interventionsgruppe eine Mortalitätsrate von 0,01 %, wogegen diese in der Vergleichsgruppe auf 0,14 % (2. Lebensjahr) und 0,17 % (3. Lebensjahr) steigt. Die entsprechenden Odds Ratios für den Gruppenunterschied liegen, jeweils mit p-Werten  $< 0,001$ , bis zum 2. Lebensjahr bei 0,06 (95 %-KI [0,02; 0,20]) und bis zum 3. Lebensjahr bei 0,04 (95 %-KI [0,02; 0,15]). Die Ergebnisse bis zum 5. Lebensjahr zeigen ebenfalls einen dramatischen Effekt. In der Interventionsgruppe liegt die Mortalitätsrate bei 0,02 %, in der Vergleichsgruppe bei 0,19 %. Das Odds Ratio für den Gruppenunterschied beträgt 0,09 (95 %-KI [0,04; 0,22]) mit einem p-Wert  $< 0,001$ . Die Ergebnisse zur Sterbewahrscheinlichkeit bis zum 10. Lebensjahr sind nicht statistisch signifikant. In der Interventionsgruppe verstarben 0,09 % der Neugeborenen, in der Vergleichsgruppe 0,23 %. Der Gruppenunterschied zeigt ein Odds Ratio von 0,33 (95 %-KI [0,07; 1,64]) mit einem p-Wert von 0,176.

### 4.3 Studien zur diagnostischen Güte

Anhand der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie zur Screeningkette kann keine Aussage darüber getroffen werden, welche diagnostischen Testverfahren geeignet sind, Neugeborene mit SCD im Rahmen des in Deutschland durchgeführten Neugeborenen-screensings zu identifizieren. Daher wurden zur Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren ergänzend Studien zur diagnostischen Güte betrachtet.

#### 4.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Es wurden 8 Studien zur diagnostischen Güte eingeschlossen. Bei allen Studien handelt es sich um Kohortenstudien im Verification-of-only-positive-Testers(VOPT)-Design.

Boemer 2006 [34] beschreibt die Ergebnisse eines Neugeborenen-screensings in Belgien von Juni 2003 bis Februar 2005. Die Probenentnahme wurde 5 Tage nach der Geburt in Form von Filterkartenblut durchgeführt. Die Autorinnen und Autoren werteten die Daten von 27 010 Neugeborenen mittels ELISA (Enzyme-linked immunosorbent Assay) zum Nachweis von HbS und HbC aus.

Die Studie Boemer 2011 [35] ist ein 3-Jahres-Erfahrungsbericht des Screeningprogramms in Belgien und berichtet die Ergebnisse von 43 736 Neugeborenen. Die Probenentnahme in Form von Filterkartenblut fand zwischen dem 3. und 5. Lebenstag statt und die Analyse auf HbS, HbC und  $\beta$ -Thalassämie wurde mit einer Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) durchgeführt.

Colombatti 2019 [36] berichtet die Ergebnisse von 5439 Neugeborenen, welche zwischen Mai 2016 und November 2017 in 2 italienischen Regionen am Neugeborenen-screensing teilnahmen. Die Entnahme von Proben in Form von Filterkartenblut fand unmittelbar nach oder während des metabolischen Neugeborenen-screensings statt. Die Autorinnen und Autoren werteten die Proben mittels HPLC aus.

Grosse 2016 [37] beschreibt die Ergebnisse eines Neugeborenen Screenings in Deutschland von Januar bis Juli 2013 und November 2013 bis Mai 2014. Die Probenentnahmen für den Test auf HbS, HbC und  $\beta$ -Thalassämie fanden in den ersten 36 bis 72 Stunden nach der Geburt statt. Die Autorinnen und Autoren verwendeten die HPLC zur Auswertung der Filterkartenblutproben von 16 697 Neugeborenen.

Die Studie Kunz 2016 [38] berichtet die Ergebnisse von 37 838 Neugeborenen, welche von Oktober 2012 bis Februar 2013 in Deutschland am Neugeborenen Screening teilnahmen. Die Probenentnahmen für den Test auf HbS und  $\beta$ -Thalassämie fanden zwischen der 36. und 72. Lebensstunde statt, wobei die Analyse mit einer allelspezifischen Polymerase-Kettenreaktion (PCR) durchgeführt wurde.

Lin 2004 [39] beschreibt die Ergebnisse eines Neugeborenen Screenings in den USA mit 1861 Proben, welche mittels IEF auf HbS und HbC untersucht wurden. Zum Studienzeitraum sowie zum Zeitpunkt der Probenentnahmen wurden keine Angaben gemacht.

Die Studie Lobitz 2014 [40,41] berichtet die Ergebnisse von 34 084 Neugeborenen, welche von September 2011 bis November 2012 in Deutschland am Neugeborenen Screening teilnahmen. Die Probenentnahme erfolgte zwischen der 36. und 72. Stunde nach der Geburt in Form von Filterkartenblut. Die Autorinnen und Autoren werteten die Daten mittels HPLC und Kapillarelektrophorese (CE) zum Nachweis von HbS, HbC und  $\beta$ -Thalassämie aus.

Lobitz 2018 [42] beschreibt die Screeningergebnisse von 29 079 Neugeborenen, welche zwischen November 2015 und September 2016 in Deutschland untersucht wurden. Die Proben für den Test auf HbS, HbC und  $\beta$ -Thalassämie wurden zwischen der 36. und 72. Stunde nach der Geburt in Form von Filterkartenblut entnommen und mittels MS/MS und CE ausgewertet.

#### **4.3.2 Vorhandene bewertungsrelevante Zielgrößen**

Für die Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren wurden 8 Studien zur diagnostischen Güte [34-40,42] betrachtet. Aufgrund des durchgängig gewählten VOPT-Designs konnte ausschließlich der positive prädiktive Wert (PPV) als Maß der diagnostischen Güte pro Studie berechnet werden.

#### **4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit**

7 von 8 Studien zur diagnostischen Güte, deren Ergebnisse für die Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren herangezogen werden konnten, wurden auf Studienebene als mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial behaftet bewertet. Bei der Studie Lin 2004 [39] wurde auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, da sowohl bei der Patientenselektion als auch beim Indextest Unklarheiten bestehen. Bei 6 von 8 Studien wurden die Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit als gering bewertet. Bei der Studie Boemer 2006 [34] wurden die Bedenken als hoch eingestuft, da unklar ist, ob sich die hier verwendete ELISA-Methode für ein SCD-Neugeborenen Screening eignet, da mit den bei diesem Test benutzten Antikörpern, anders als bei den anderen Methoden, nicht zwischen Trägerstatus und

Erkrankung differenziert werden konnte. Mit dem bei der Studie von Kunz 2016 [38] durchgeführten Indextest wurde ebenfalls nicht zwischen Trägerstatus und Erkrankung unterschieden.

#### **4.3.4 Ergebnisse zu den Zielgrößen**

Die Datenlage aus den 8 eingeschlossenen Studien reichte nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen. Der PPV einzelner Studien zeigt, dass es geeignete Testverfahren gibt, welche Kinder mit SCD identifizierten.

In 2 Studien [35,42] wurde zur Auswertung der Filterkartenblutproben das MS/MS-Verfahren durchgeführt. Falsch-positive Ergebnisse traten nicht auf (PPV 100; 95 %-KI: [78,5 bzw. 64,6; 100]). Bei 3 weiteren Studien [36,37,40], bei denen die Auswertung mittels HPLC erfolgte, wurden ebenfalls keine falsch-positiven Ergebnisse berichtet (PPV 100; 95 %-KI: [51,0, 64,6 bzw. 78,5; 100]). Auch das IEF-Verfahren aus der Studie Lin 2004 [39] erzeugte kein falsch-positives Ergebnis (PPV 100; 95 %-KI: [20,7; 100] bei einem positiv getesteten Neugeborenen). Das ELISA-Verfahren [34] (PPV 2,4; 95 %-KI: [0,8; 6,8]) sowie eine PCR-Analyse [38] (PPV 3,2; 95 %-KI: [1,1; 9,0]) wiesen in den 2 eingeschlossenen Studien falsch-positive Neugeborene aus, was vor allem daran liegt, dass diese Testverfahren nicht nur im Falle der Krankheit, sondern auch bei bloßer Trägereigenschaft positive Testergebnisse liefern.

Aufgrund der geringen Anzahl der untersuchten Neugeborenen je Studie ist die Aussagekraft des PPV jedoch sehr eingeschränkt. Ein gepoolter Effekt lässt sich aufgrund der unterschiedlichen Indextests nicht berechnen.

#### **4.4 Landkarte der Beleglage**

Auf die Darstellung der Landkarte der Beleglage wird aufgrund der übersichtlichen Evidenzlage verzichtet.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität zeigen einen Anhaltspunkt für einen Nutzen des NBS auf SCD in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung im Vergleich zu keinem SCD-Screening.

Die Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte zeigen [35-37,39,40,42] ergänzend, dass das MS/MS-Verfahren und die HPLC geeignet sind, Neugeborene mit SCD zu identifizieren. Daten zur Anzahl falsch-negativer Ergebnisse liegen nicht vor.

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung basieren auf 1 retrospektiven, historisch vergleichenden Screeningstudie, welche jedoch einen dramatisch hohen Interventionseffekt aufweist. Bei dieser Studie (King 2007) handelt es sich um die Evaluation eines Screeningprogramms auf SCD in Jamaika. Das jamaikanische Screeningprogramm beinhaltet Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe und Elternschulung. Diese Maßnahmen werden als wesentliche Bestandteile der Frühbehandlung von Neugeborenen mit SCD auch in den etablierten Leitlinien westlicher Industrienationen empfohlen [9,43-45]. Darüber hinaus zählt zur Grundversorgung von akuten Komplikationen – heute wie zur Zeit der Studiendurchführung – die umgehende antibiotische Behandlung bei Fieber und bei vergrößerter Milz oder niedrigen Hämoglobinwerten eine Bluttransfusion. Daher kann von der Übertragbarkeit der Beobachtungen aus Jamaika auf Deutschland ausgegangen werden.

Da das Testverfahren von King 2007 nicht mehr den neusten Laborstandards entspricht, stellte sich hier die Frage der Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem. Aufgrund dessen wurde zusätzlich die diagnostische Güte der gängigsten Testverfahren ergänzend betrachtet.

Etablierte diagnostische Testverfahren zur SCD sind verfügbar, die im Rahmen des in Deutschland durchgeführten Neugeborenen Screenings integriert werden könnten. Die Ergebnisse der zum Beispiel mittels MS/MS oder HPLC positiv gescreenten Neugeborenen zeigen, dass diese auch tatsächlich von einer SCD betroffen sind, denn falsch-positive Ergebnisse berichteten diese Studien nicht. Da die Einflussgrößen auf die Testgenauigkeit vielfältig sein können, sind wesentliche Aspekte bei einer flächendeckenden Anwendung eines solchen Screenings die Schulung des Laborpersonals, die Standards der Labore sowie die Mindestmengen an auszuwertendem Probenmaterial.

Mit allen untersuchten Tests werden ebenfalls die heterozygoten Träger identifiziert. Träger erkranken nicht an einer SCD. Die Erhebung von Informationen zum Trägerstatus im Rahmen einer Reihenuntersuchung ist nach § 16 Gendiagnostikgesetz problematisch, denn nach der Gesetzesbegründung soll ein Screening im Hinblick auf Anlageträger für rezessive Erkrankungen in Deutschland nicht zulässig sein [46].

Bei Einführung des Screenings auf SCD ist es laut einer Stellungnahme wichtig, eine angemessene Qualifizierung und Sensibilisierung des medizinischen Fachpersonals sowie eine Ausgestaltung der Angehörigenschulung sicherzustellen. Im April 2017 fand bereits ein Konsensusmeeting europäischer Expertinnen und Experten statt (EuroBloodNet), welche u. a. über die Organisation und die Methoden eines Screenings auf SCD diskutierten und Empfehlungen festhielten [47]. Ende 2016 wurde ein Patientenregister mit dem Ziel der langfristigen besseren Versorgung der Betroffenen von dem GPOH(Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie)-Konsortium Sichelzellerkrankheit initiiert [48]. An der Kindernachsorgeklinik Berlin-Brandenburg gGmbH läuft seit 2016 ein Modellprojekt zur familienorientierten Rehabilitation für Kinder und Jugendliche mit SCD und ihre Angehörigen [49].

Die vorliegenden Daten geben keine Hinweise darauf, dass ein Publication Bias vorliegt.

## 6 Fazit

Ein Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankheit, an das sich weitere Interventionen wie eine Angehörigenschulung und infektionsprophylaktische Maßnahmen anschließen, zeigt im Vergleich zu keinem Screening einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Vermeidung von Todesfällen unter den betroffenen Kindern. Dieser Anhaltspunkt für einen Nutzen stützt sich auf 1 retrospektive, historisch vergleichende Screeningstudie mit einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse, jedoch dramatisch großem Interventionseffekt. Laufende Studien zur Screeningkette wurden nicht identifiziert.

Zur Frage, welche diagnostischen Testverfahren für ein Screening auf Sichelzellerkrankheit in Deutschland geeignet sind, wurden ergänzend Studien zur diagnostischen Güte betrachtet. Die Datenlage aus diesen Studien reichte nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen. Der positive prädiktive Wert einzelner Studien zeigt aber, dass es geeignete Testverfahren gibt, um Neugeborene mit Sichelzellerkrankheit zu identifizieren (von den mittels Tandem-Massenspektrometrie und Hochleistungsflüssigkeitschromatografie identifizierten Babys waren alle tatsächlich von einer Sichelzellerkrankheit betroffen).



## **Details des Berichts**

### **A1 Projektverlauf**

#### **A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 28.06.2018 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Screenings bei Neugeborenen auf Sichelzellerkrankheit beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 10.07.2018 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 27.08.2018 wurde am 04.09.2018 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 02.10.2018 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Eine Überarbeitung der Methoden des Berichtsplans war nicht notwendig.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 10.04.2019, wurde am 17.04.2019 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 20.05.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

## **A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf**

### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Da das Testverfahren von King 2007 nicht mehr den neusten Laborstandards entspricht, wurde zusätzlich die diagnostische Güte der gängigsten Testverfahren ergänzend betrachtet. Die Suche nach Studien zur diagnostischen Güte beschränkte sich auf die Methoden HPLC, Elektrophorese, IEF und MS/MS. Nach weiteren Verfahren wurde nicht explizit gesucht, sie wurden jedoch bewertet, falls sie im Screening vorkamen.
- Die Selektion relevanter Studien zur diagnostischen Güte erfolgte von 2 Reviewerinnen oder Reviewern, anders als bei der Selektion relevanter Studien zur Screeningkette, bei der aufgrund der Teilnahme an einem Projekt zur Studienselektion von 3 Reviewerinnen und Reviewern unabhängig voneinander gescreent wurde.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Im Hintergrund (Kapitel 1) wurden Zahlen zur Prävalenz und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der SCD aus einer Publikation mit Routinedaten von AOK-versicherten Kindern [4] ergänzt.
- Infolge der Nachrecherche wurde eine weitere Studie (Colombatti 2019 [36]) zur diagnostischen Güte identifiziert und in den vorliegenden Bericht eingeschlossen.
- Die Einordnung des Arbeitsergebnisses (Kapitel 5) wurde um weitere Aspekte aufgrund des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht erweitert.
- Die Angaben in der Tabelle 16 wurden danach sortiert, welche Studien mit einem Indextest zur Erkennung der Erkrankung vorliegen und welche Studien mit einem Indextest zur Erkennung des Trägerstatus und der Erkrankung, ohne diese zu differenzieren, vorliegen.
- Die Angaben in der Tabelle 22 wurden nach Testverfahren sortiert sowie aufgeteilt, sodass Studien, die Angaben zum Indextest enthalten, die nicht zwischen Erkrankung und Trägerstatus differenzieren können, nun in einer neuen Tabelle (Tabelle 23) dargestellt sind.
- Der Kommentarteil (Abschnitt A4.3) wurde um weitere Aspekte aufgrund des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht erweitert.

## **A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0**

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [50] erstellt.

Der Nutzen des Neugeborenen Screenings auf SCD kann auf 2 Wegen bewertet werden. Diese Herangehensweisen werden im Folgenden beschrieben.

### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette**

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien der gesamten Screeningkette mit einer (idealerweise randomisierten) Zuteilung von Personen zu einer Strategie mit beziehungsweise ohne Anwendung der Screeningmaßnahme und der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte bewerten [50]. In einer solchen Studie erhalten die Neugeborenen in der Kontrollgruppe kein SCD-Screening. Die der Interventionsgruppe zugeteilten Neugeborenen erhalten ein SCD-Screening und ihnen werden entsprechend dem Untersuchungsergebnis des SCD-Screenings gegebenenfalls eine diagnostische Abklärung und Therapie zugewiesen.

### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Studien zum Therapiebeginn und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte**

Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Für die Nutzenbewertung wird der Nutzen eines frühen gegenüber einem späten Therapiebeginn erfasst, die diagnostische Güte untersucht und gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gegenübergestellt. Dazu werden vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn und Studien zur diagnostischen Güte herangezogen.

Maßgeblich für Screeningmaßnahmen ist, dass sie Betroffene bereits im asymptomatischen Zustand identifizieren, um sie entsprechend früher einer Therapie zuführen zu können. Für die Untersuchung des Therapiebeginns sind daher in einzuschließenden Studien konkrete Angaben zum Diagnosezeitpunkt und -anlass erforderlich, die für die Gruppe des früheren Therapiebeginns den Rückschluss darauf zulassen, dass die Betroffenen bereits im asymptomatischen Zustand identifiziert wurden und sie entsprechend früher einer Therapie zugeführt wurden.

Der Nutzen des Screenings kann dann dadurch abgeleitet werden, dass ein früherer gegenüber einem späteren Therapiebeginn einen höheren Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest eine hinreichende diagnostische Güte aufweist.

## **A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette in die Untersuchung**

### **A2.1.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

### **A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention ist das SCD-Screening bei Neugeborenen. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in der Kinder-Richtlinie des G-BA genannten Zeitrahmen für das erweiterte Neugeborenen-Screening übertragbar sein (siehe Kapitel 1). Die laboranalytische Methodik und die dazugehörigen Spezifikationen für den Test zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Die Testentwicklung und -validierung müssen an voneinander unabhängigen Stichproben durchgeführt worden sein. Als Vergleichsintervention gilt kein Screening.

Die Therapieoptionen und Maßnahmen, die sich an ein positives Testergebnis anschließen, müssen auf die in Deutschland etablierten Maßnahmen und Therapiemethoden übertragbar sein (siehe Kapitel 1). Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Arzneimittel muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

Die in den Studien zur Screeningkette angewendeten Diagnoseverfahren müssen auf die Situation des Neugeborenen-Screenings im Rahmen der Kinder-Richtlinie in Deutschland übertragbar sein.

### **A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),
- Morbidität (zum Beispiel Schmerzen, Organschäden, Entwicklungsstörungen und Wachstumsverzögerung, Infektionen, Krankenhausaufenthalte, durch eine Anämie hervorgerufene verminderte Leistungsfähigkeit sowie Atemnot und Abgeschlagenheit),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

### **A2.1.4 Studientypen**

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter Abschnitt A2.1.2 genannten Interventionen und alle unter Abschnitt A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Es ist möglich, dass zum Beispiel aufgrund der Seltenheit der SCD keine RCTs vorliegen. In diesem Fall werden nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien für die unter Abschnitt A2.1.2 genannte Intervention ausgewertet. Gleichzeitig ist es denkbar, dass zu prüfende Interventionen einen so großen Effekt aufweisen, dass sich dieser in Studien mit niedrigerem Evidenzniveau nicht allein durch Verzerrung erklären lässt (dramatischer Effekt). Wenn die auf RCTs und nicht randomisierten vergleichenden Interventionsstudien basierende Datenlage nicht reicht, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden des SCD-Screenings bei Neugeborenen mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können, werden zu dieser Fragestellung daher auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Dies gilt, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde und zwischen den Kollektiven vergleichbare Bedingungen vorlagen. Weiterhin müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika beider Gruppen verfügbar sein, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen und den Einfluss wichtiger Störgrößen und Verzerrungen abschätzen zu können. Auch Publikationen von Registerauswertungen (hier verstanden als retrospektive oder historische vergleichende Kohortenstudien), in denen 2 Kollektive miteinander verglichen werden, werden berücksichtigt, wenn sie die oben genannten Kriterien erfüllen. Auf Basis solcher Studien sind Nutzensaussagen nur möglich, wenn die vorliegenden Effekte so groß sind, dass sie sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt).

#### **A2.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)**

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)

<b>Einschlusskriterien</b>	
INS1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
INS2	Prüfintervention: Neugeborenencreening auf SCD (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
INS3	Vergleichsintervention: kein Neugeborenencreening auf SCD (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
INS4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
INS5	Studientypen: RCTs, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien, vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich) (siehe auch Abschnitt A2.1.4)
INS6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [51], TREND- [52] oder STROBE-Statements [53] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCD: Sichelzellerkrankheit; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

## **A2.2 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn in die Untersuchung**

Studien, die einen frühen versus einen späteren Therapiebeginn vergleichen (siehe Kapitel A2), werden im Rahmen des vorliegenden Berichts systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen.

### **A2.2.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit SCD aufgenommen. Die Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit früherem Therapiebeginn muss auf die Screeningsituation bei Neugeborenen übertragbar sein (siehe Kapitel A2).

### **A2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention bildet ein früherer Therapiebeginn. Als Vergleichsintervention gilt ein späterer Therapiebeginn (siehe Kapitel A2).

Eine Behandlung bei früherem Therapiebeginn muss vor der Vollendung des 3. Lebensjahrs beginnen. Zum einen wird dadurch eine Übertragbarkeit auf die Situation des Neugeborenen-screensings und zum anderen die Berücksichtigung von leitliniengerechten Behandlungsansätzen gewährleistet. Bezüglich des Behandlungsbeginns bei späterem Therapiebeginn besteht keine Einschränkung. Die Therapie besteht in der Infektionsprophylaxe, der

Angehörigenschulung, der Gabe von Hydroxycarbamid, der Transfusionstherapie und der Stammzelltransplantation (siehe Kapitel 1).

Die Therapieoptionen und Maßnahmen, die sich an die Diagnosestellung anschließen, müssen auf die in Deutschland etablierten Maßnahmen und Therapiemethoden übertragbar sein (vergleiche [9]). Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Arzneimittel muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

Die in den Studien zur Therapie angewendeten Diagnoseverfahren müssen auf die Situation des Neugeborenen Screenings im Rahmen der Kinder-Richtlinie in Deutschland übertragbar sein.

### **A2.2.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden die unter Abschnitt A2.1.3 genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet.

### **A2.2.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Kann keine RCT identifiziert werden, wird auf nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien zurückgegriffen. Ist die auf RCTs und nicht randomisierten vergleichenden Interventionsstudien basierende Datenlage nicht hinreichend, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der Therapievorverlagerung mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können, werden vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der Studien berücksichtigt wurde (siehe Abschnitt A2.1.4). Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls bestärken. Liegen keine RCTs vor, so sind auf Basis vergleichender Kohortenstudien Nutzensaussagen nur möglich, wenn die vorliegenden Effekte so groß sind, dass sie sich nicht allein durch Verzerrung erklären lassen (dramatischer Effekt).

### **A2.2.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

### **A2.2.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn)**

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn)

<b>Einschlusskriterien</b>	
INT1	Patientinnen und Patienten mit SCD (siehe auch Abschnitt A2.2.1)
INT2	Prüfintervention: frühere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
INT3	Vergleichsintervention: spätere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
INT4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
INT5	Studientypen: RCTs, nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien, vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich)
INT6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [51], TREND- [52] oder STROBE-Statements [53] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCD: Sichelzellerkrankheit; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

### **A2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung**

Sollte sich aus der Vorverlegung des Therapiebeginns (siehe Abschnitt A2.2) eine positive Aussage zum Nutzen ergeben, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts auch Studien zur diagnostischen Güte zur Nutzenbewertung herangezogen. Charakteristika und Einschlusskriterien für diese Studien werden im Folgenden beschrieben.

#### **A2.3.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

#### **A2.3.2 Indextest**

Als Indextest betrachtet werden alle in den Studien verwendeten diagnostischen Testverfahren oder Kombinationen von Testverfahren zur Testung auf SCD unter Verwendung von Trockenblut der Filterpapierkarten. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in der Kinder-Richtlinie des G-BA genannten Zeitrahmen für das erweiterte Neugeborenen-Screening (siehe Kapitel 1) übertragbar sein. Die laboranalytische Methodik und die dazugehörigen Spezifikationen für den Test zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Die Testentwicklung und -validierung müssen an voneinander unabhängigen Stichproben durchgeführt worden sein.

#### **A2.3.3 Referenztest**

Referenztests sind genetische Analysen. Bei unauffälligem Befund im Indextest kann alternativ auch die Nachbeobachtung akzeptiert werden.



#### **A2.3.4 Zielgrößen**

Eingeschlossen werden Studien, aus denen Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung von SCD ableitbar sind.

#### **A2.3.5 Studientypen**

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Erkennung von SCD bei Neugeborenen möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Neugeborenen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert und auf SCD gescreent wurde, zeitnah mit dem Referenztest (nach-)untersucht beziehungsweise bei unauffälligem Befund im Indextest nachbeobachtet werden. Dabei sind ein konsekutiver, das heißt nicht selektiver Einschluss der Neugeborenen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

Ist die Datenlage aus solchen Studien unzureichend, werden in die vorliegende Bewertung aufgrund der Seltenheit von SCD sowohl diagnostische retrospektive Kohortenstudien als auch diagnostische Fall-Kontroll-Studien aufgenommen.

Ist die Datenlage aus Studien, die sowohl positive als auch negative Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest direkt überprüfen (komplette Verifikation), unzureichend, können Studien im VOPT-Design herangezogen werden. Dabei werden alle positiven Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest untersucht [54] und es können Aussagen zum PPV als Maß der diagnostischen Güte getroffen werden. Eine Bewertung der testnegativen Fälle und damit eine Bestimmung der Sensitivität oder Spezifität des Tests ist mit solchen Studien nicht möglich.

#### **A2.3.6 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.3.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)**

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

<b>Einschlusskriterien</b>	
DN1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.3.1)
DN2	Indextest: Testung auf SCD bei Neugeborenen unter Verwendung von Filterpapierkarten (siehe auch Abschnitt A2.3.2)
DN3	Referenztest: genetische Analyse, Nachbeobachtung (siehe auch Abschnitt A2.3.3)
DN4	Zielgrößen: personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.3.4)
DN5	diagnostische Querschnitt-, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien (siehe auch Abschnitt A2.3.5)
DN6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht, gemäß STARD- [55] oder STROBE-Statements [53] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>SCD: Sichelzellerkrankheit; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

#### **A2.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für die Einschlusskriterien INS1, INT1 und DN1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium INS1, INT1 beziehungsweise DN1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % die Einschlusskriterien INS2, INT2 und DN2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie, beziehungsweise Indextest bei Diagnosestudien) und zu mindestens 80 % die Einschlusskriterien INS3 und INT3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

## **A2.5 Umfassende Informationsbeschaffung**

### **A2.5.1 Primäre Informationsquellen**

#### **A2.5.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

#### **A2.5.1.2 Studienregister**

Die folgenden Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

### **A2.5.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen beziehungsweise Suchtechniken berücksichtigt.

#### **A2.5.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente**

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Dokumente werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

#### **A2.5.2.2 Weitere Suchtechniken**

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

#### **A2.5.2.3 Anhörung**

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des Berichtsplans (Version 1.0) und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **A2.5.2.4 Autorenanfragen**

Es werden Anfragen an Autorinnen und Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

#### **A2.5.3 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Das vorliegende Projekt ist Teil einer Studie, in der die Effizienz der Studienselktion untersucht wird [56]. Dabei erfolgen beide Schritte durch 3 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander in 3 verschiedenen Screeningtools. Die Ergebnisse der Selektion werden nach der Volltextbewertung zusammengefasst.

##### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einer Reviewerin oder einem Reviewer auf Studien gesichtet, die diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; eine 2. Reviewerin oder ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- identifizierte systematische Übersichten,
- im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan Version 1.0 und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

#### **A2.6 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der

Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

### **A2.6.1 Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien**

#### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

##### **A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

##### **B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

## **A2.6.2 Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte**

### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Studien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [57]. Das Verzerrungspotenzial von Studien zur diagnostischen Güte wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Studie als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Güte. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

## **A2.7 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

### **A2.7.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [58].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [59].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

## **A2.7.2 Metaanalysen**

### **A2.7.2.1 Metaanalysen für vergleichende Interventionsstudien**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [60] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p \geq 0,05$ ), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [61]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein, und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.7.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.7.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [62] angewendet werden.

### **A2.7.2.2 Metaanalysen für Studien zur diagnostischen Güte**

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [63] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien eine Metaanalyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einem bivariaten Modell durchgeführt [64]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [65,66]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt.

Falls die bivariate Metaanalyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metaanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepooltes Paar der Sensitivität und der Spezifität mit der dazugehörigen 95 %-Konfidenzregion dargestellt [67].

In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, werden die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, das heißt für die Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt.

Sollten Sensitivität und Spezifität nicht berechenbar sein, zum Beispiel, weil nur Studien im VOPT-Design eingeschlossen wurden, wird der PPV dargestellt und metaanalytisch zusammengefasst. Hierbei kommen Likelihood-basierte Verfahren auf Basis der individuellen Patientendaten zum Einsatz. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [68].

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

### **A2.7.3 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 5 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe sind nur in Verbindung mit einem dramatischen Effekt möglich. Allein auf Basis der diagnostischen Güte wird keine Nutzensaussage abgeleitet.

Der Nutzen des Screenings kann durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen der möglichen Testergebnisse und ihrer Wahrscheinlichkeiten zusammen mit einer Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigt dann sowohl die



Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch das Verzerrungspotenzial bezüglich der diagnostischen Güte.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
deutlich	mäßig	nein				
qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

#### A2.7.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuft Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.7.3).

#### A2.7.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- diagnostische Testverfahren.

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.7.3).

### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Primäre Informationsquellen**

###### **A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 23.04.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von Studien zur diagnostischen Güte. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 23.04.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

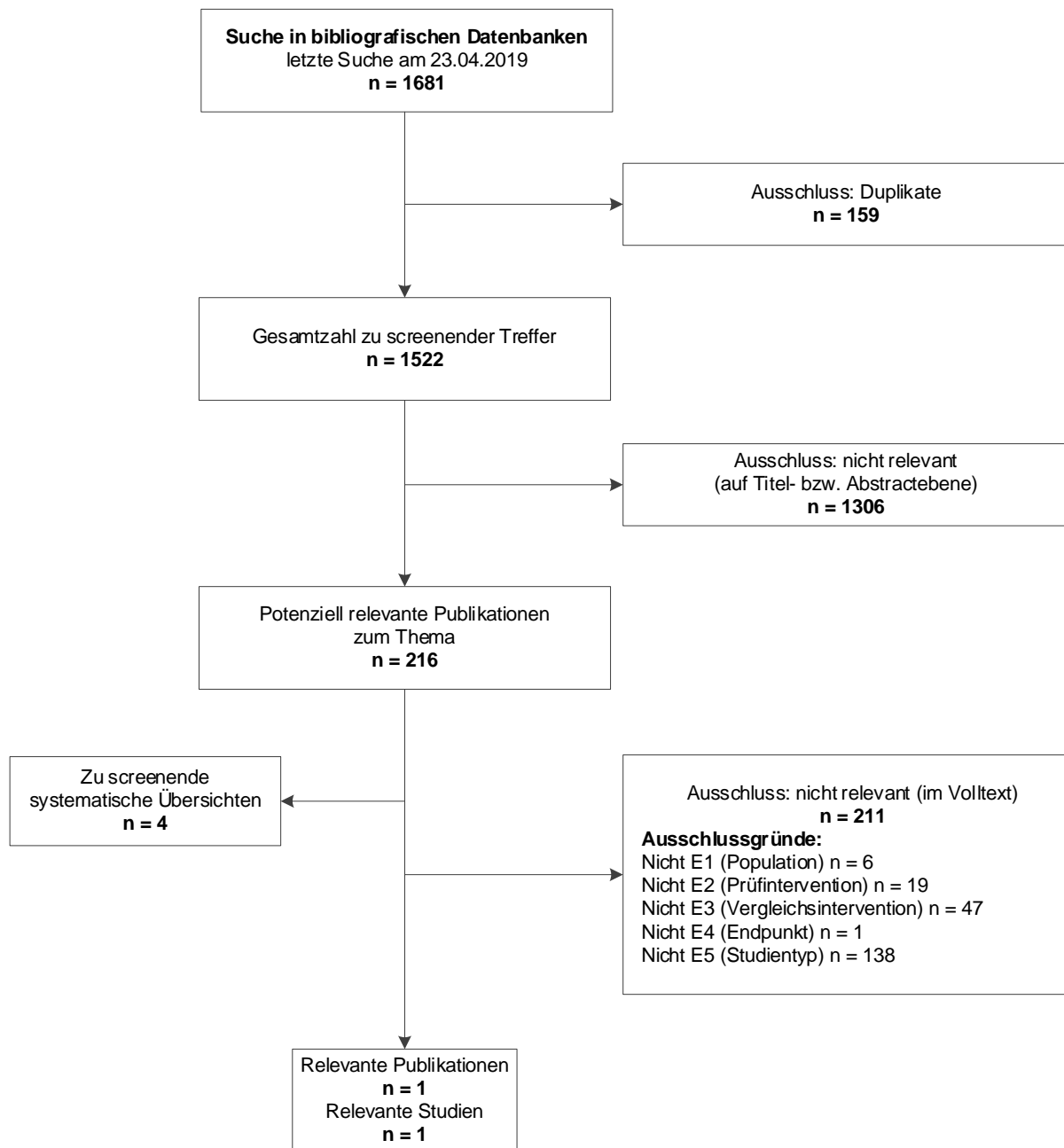


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette und der Studienselektion

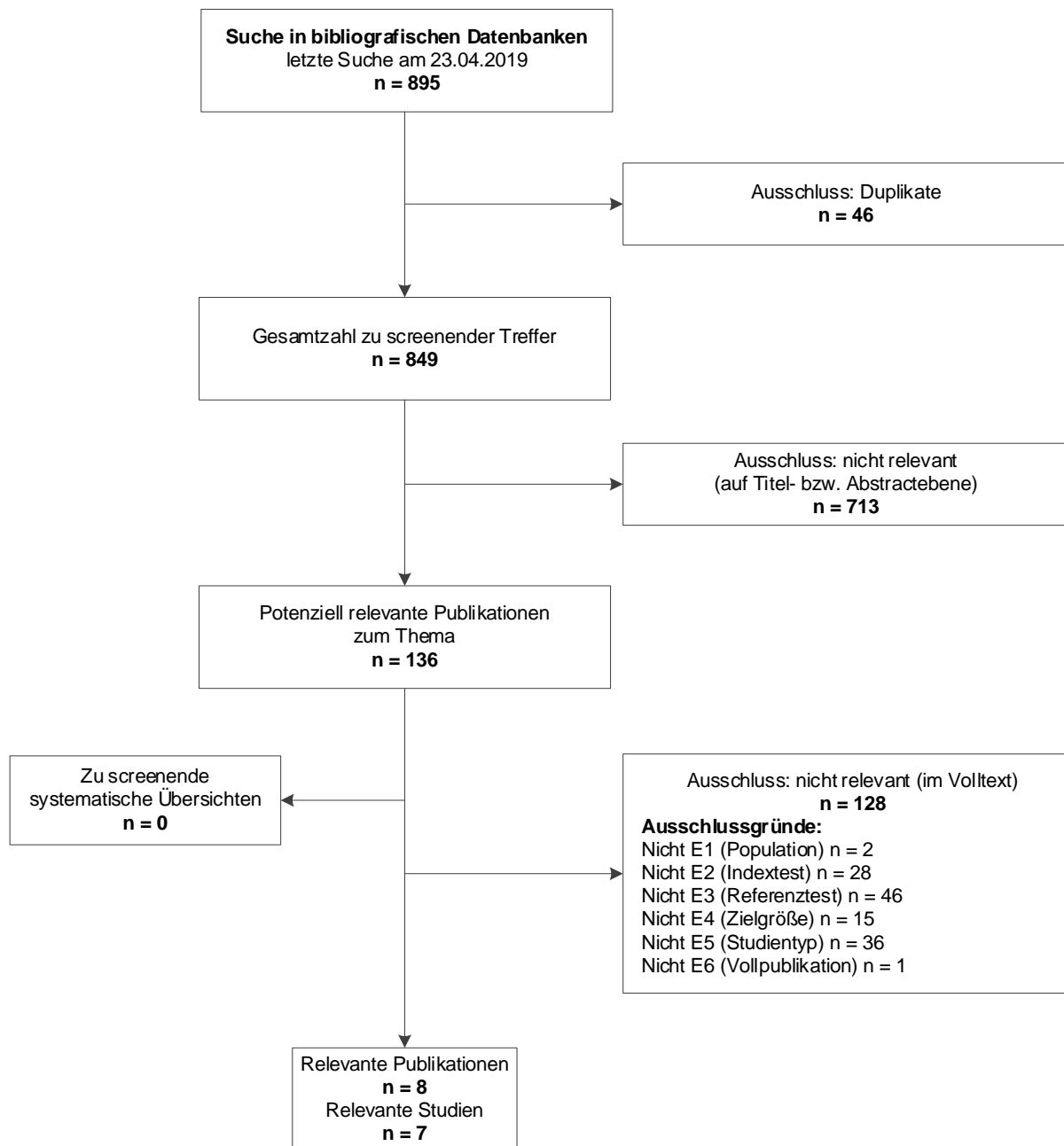


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche nach Studien zur diagnostischen Güte und der Studienselktion

### A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 24.04.2019 statt.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern nach Studien zur diagnostischen Güte finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 24.04.2019 statt.

### **A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

#### **A3.1.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente**

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 6):

Tabelle 6: In vom G-BA übermittelten Dokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente zur diagnostischen Güte

Studie	Verfügbare Dokumente ([Zitat])
Kunz 2016	ja [38]

#### **A3.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.2. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### **A3.1.2.3 Anhörung**

Es wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### **A3.1.2.4 Autorenanfragen**

Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien waren nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnte für die Nutzenbewertung insgesamt 1 relevante Studie (1 Dokument) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 7).

Zur Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren identifizierten die verschiedenen Rechenschritte insgesamt 8 relevante Studien (9 Dokumente) (siehe auch Tabelle 8).

Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1.

Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
King 2007	ja [30]	nein

Tabelle 8: Studienpool zur diagnostischen Güte (Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren)

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Boemer 2006	ja [34]	nein
Boemer 2011	ja [35]	nein
Colombatti 2019	ja [36]	nein
Grosse 2016	ja [37]	nein
Kunz 2016	ja [38]	nein
Lin 2004	ja [39]	nein
Lobitz 2014	ja [40,41]	nein
Lobitz 2018	ja [42]	nein

### A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur Screeningkette

#### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur Screeningkette

Studie	Studiendesign	Untersuchte Neugeborene N	Anzahl Neugeborene mit SCD n (Phänotypen)	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Studiendauer	Relevante Endpunkte
King 2007	retrospektiv vergleichende Kohortenstudie	<b>Interventionsgruppe</b> 150 803	435 <sup>a</sup> (SCD-S/S)	Jamaika Victoria Jubilee Hospital, Kingston, 11/1995–07/2006 University Hospital of the West Indies, Kingston, 10/1997–07/2006 Spanish Town Hospital, St. Catherine, 04/1998–07/2006	10,5 Jahre Nachbeobachtungsdauer: 2 Monate bis 11 Jahre, mediane Nachbeobachtungsdauer: 5,1 Jahre	Morbidität, Überlebens- wahrscheinlichkeit
		<b>Vergleichsgruppe<sup>b</sup></b> ca. 30 000 <sup>c</sup>	105 (SCD-S/S)	Jamaika Victoria Jubilee Hospital, Kingston, 06/1973–12/1975	Nachbeobachtungsdauer bis zum 15. Lebensjahr	
<p>a: Eltern von 40 der 435 Neugeborenen erschienen nicht zur Erstberatung. Daher wurden 395 Neugeborene in das Interventionsprogramm übernommen.  b: 1. Teilpopulation der Geburtskohorte 06/1973–12/1981 (N = 100 000) des Victoria Jubilee Hospital, Kingston, Jamaika. Die 2. (Rekrutierung: 12/1975–01/1979) und 3. Teilpopulation (Rekrutierung: 01/1979–12/1981) werden im Bericht nicht dargestellt, da in diesen Teilpopulationen die Diagnosestellung SCD mit sekundärpräventiven Maßnahmen verbunden war; vgl. Lee 1995 [32].  c: vgl. Hayes 1990 [69]</p> <p>N: Anzahl auf SCD untersuchter Neugeborener; n: Anzahl Neugeborene mit Sichelzellerkrankheit; SCD-S/S: homozygote Sichelzellerkrankheit</p>						



Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien zur Screeningkette

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
King 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neugeborene</li> <li>▪ zwischen 06/1973 und 12/1975 im Victoria Jubilee Hospital in Kingston, Jamaika geboren (<b>Vergleichsgruppe</b>)</li> <li>▪ zwischen 11/1995 und 07/2006 im Victoria Jubilee Hospital, University Hospital of the West Indies (nur 10/1997–07/2006) oder Spanish Town Hospital, St. Catherine (nur 04/1998–07/2006) in Kingston, Jamaika geboren (<b>Interventionsgruppe</b>)</li> <li>▪ Screening des Nabelschnurblutes gibt einen Hinweis auf SCD-S/S-Phänotyp</li> <li>▪ Konfirmationsdiagnostik bestätigt SCD-S/S (Elektrophorese)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nur in Interventionsgruppe: Eltern nehmen nicht an Erstberatung und Schulungsprogramm teil</li> </ul>
SCD-S/S: homozygote Sichelzellerkrankheit		

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien zur Screeningkette

Studie	Intervention	Vergleich
King 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening der Neugeborenen auf SCD</li> <li>▪ bei Diagnose einer SCD Erstberatung und Schulungsprogramm <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Eltern nehmen möglichst schon vor dem 4. Lebensmonat eine Neugeborenen-Erstberatung in der Klinik wahr</li> <li>▫ Anleitung der Eltern zur Durchführung einer Milzpalpation</li> </ul> </li> <li>▪ ab dem 4. Lebensmonat Penizillinprophylaxe</li> <li>▪ alle 3 Monate routinemäßige Untersuchung in Klinik, nach dem 5. Lebensjahr alle 6 Monate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Screening aller Neugeborenen auf SCD</li> <li>▪ Nachbeobachtung im Abstand von 3 Monaten<sup>a</sup></li> </ul>
a: vgl. Serjeant 1993 [31]		
SCD: Sichelzellerkrankheit; SCD-S/S: homozygote Sichelzellerkrankheit		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zur Screeningkette

Studie Merkmal	Intervention	Vergleich
<b>King 2007</b>		
Untersuchte Neugeborene, N	150 803	ca. 30 000 <sup>a</sup>
Anzahl der bestätigten SCD-S/S-Diagnosen, n	435	105
Prävalenz der SCD-S/S je 1000 Neugeborene	2,88 <sup>b</sup>	ca. 3,5 <sup>b</sup>
Geschlecht [w / m], %	k. A.	k. A.
Alter bei Diagnose [Tage], MW (SD)	k. A.	k. A.
Alter der Kinder bei Erstberatung und Schulung der Eltern, n je Altersgruppe (%) <sup>c</sup>		
0–4 Monate	268 (67,85)	–
5–8 Monate	63 (15,9)	–
9–12 Monate	25 (6,33)	–
über 1 Jahr	36 (9,87)	–
Studienabbrecher, n (%)	40 (9,2) <sup>b</sup>	0 (0) <sup>b, d</sup>
a: vgl. Hayes 1990 [69] b: eigene Berechnung c: Daten übernommen aus Tabelle 2 in King 2007 mit n = 432. d: Serjeant 1993 [31] berichtet, dass die 19-Jahres-Follow-up-Rate bei 100 % liegt. m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl untersuchter Neugeborener; n: Anzahl Neugeborene mit Sichelzellerkrankung; SCD: Sichelzellerkrankung; SCD-S/S: homozygote Sichelzellerkrankung; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

### A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren	Verblindung				Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	
King 2007	nein	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
a: Keine Angaben zu Baselinedaten, da es sich jedoch um Neugeborene aus einer Region handelt, kann von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden. Es erfolgte keine Confounderkontrolle. b: In der Publikation finden sich keine Angaben. Die Daten wurden retrospektiv aus der Praxis erhoben, daher ist von fehlender Verblindung auszugehen. c: Es handelt sich um eine retrospektive, nicht randomisierte Studie mit historischer Kontrollgruppe.							

**A3.3 Patientenrelevante Endpunkte****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Mortalität**

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
King 2007	hoch	nein <sup>a</sup>	entfällt <sup>b</sup>	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
<p>a: In der Publikation finden sich keine Angaben. Die Daten wurden retrospektiv aus der Praxis erhoben, daher ist von fehlender Verblindung auszugehen.</p> <p>b: Die Auswertung beinhaltet nicht alle gescreenten Kinder, sondern nur die Kinder mit einer homozygoten SCD mit abgesicherter Diagnose, die im Screening aufgefallen sind.</p> <p>c: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

**Ergebnisse zur Mortalität**

Tabelle 15: Ergebnisse – Mortalität

Studie Alter	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
	n	Mortalitätsrate <sup>a</sup> (%) [95 %-KI]	n	Mortalitätsrate <sup>a</sup> (%) [95 %-KI]	OR <sup>b</sup>	[95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>King 2007</b>							
	395 <sup>c</sup>		105				
1. Lebensjahr	k. A.	0,01 [0,01; 0,03]	k. A.	0,10 [0,04; 0,15]	0,09	[0,03; 0,30]	< 0,001
2. Lebensjahr	k. A.	0,01 [0,01; 0,03]	k. A.	0,14 [0,07; 0,20]	0,06	[0,02; 0,20]	< 0,001
3. Lebensjahr	k. A.	0,01 [0,01; 0,03]	k. A.	0,17 [0,10; 0,25]	0,04	[0,02; 0,15]	< 0,001
5. Lebensjahr	k. A.	0,02 [0,01; 0,04]	k. A.	0,19 [0,12; 0,27]	0,09	[0,04; 0,22]	< 0,001
10. Lebensjahr	k. A.	0,09 [0,02; 0,27]	k. A.	0,23 [0,15; 0,32]	0,33	[0,07; 1,64]	0,176
<p>a: eigene Berechnung aus Angaben zur Überlebenswahrscheinlichkeit (keine Angabe zur Schätzmethodik)</p> <p>b: eigene Berechnung: näherungsweise bestimmt aus den Angaben zu den Mortalitätsraten in den Gruppen und selbst geschätzte Anzahl n</p> <p>c: Eltern von 40 der 435 Neugeborenen erschienen nicht zur Erstberatung. Daher wurden 395 Neugeborene in das Interventionsprogramm übernommen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Neugeborene mit Sichelzellerkrankheit; OR: Odds Ratio</p>							

**A3.3.1 Metaanalysen**

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

**A3.3.2 Sensitivitätsanalysen**

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

**A3.3.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

**A3.4 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte****A3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Studiendesign	Anzahl ausgewerteter Neugeborener n	Testpositive im Indextest	Ort und Zeitraum der Durchführung
Test zur Erkennung von Erkrankung				
Boemer 2011	prospektiv-retrospektive Kohortenstudie, VOPT	43 736	14	Belgien, Studiendauer von 3 Jahren
Colombatti 2019	prospektiv-retrospektive Kohortenstudie, VOPT	5439	4	Italien, 05/2016–11/2017
Grosse 2016	prospektiv-retrospektive Kohortenstudie, VOPT	16 697 <sup>a</sup>	7	Deutschland, 01/2013–07/2013, 11/2013–05/2014
Lin 2004	prospektiv-retrospektive Kohortenstudie, VOPT	1861	1	USA, kein Zeitraum angegeben
Lobitz 2014	prospektiv-retrospektive Kohortenstudie, VOPT	34 084 <sup>b</sup>	14	Deutschland, 09/2011–11/2012
Lobitz 2018	prospektiv-retrospektive Kohortenstudie, VOPT	29 079	7	Deutschland, 11/2015–09/2016
Test zu Erkennung von Trägerstatus und Erkrankung (ohne Differenzierung)				
Boemer 2006 <sup>c</sup>	prospektiv-retrospektive Kohortenstudie, VOPT	27 010	129	Belgien, 06/2003–02/2005
Kunz 2016	prospektiv-retrospektive Kohortenstudie, VOPT	37 838	94	Deutschland, 10/2012–02/2013
<p>a: Von den ursprünglich 17 018 eingeschlossenen Neugeborenen wurden 321 Blutproben aufgrund unzureichender Qualität der HPLC-Chromatogramme ausgeschlossen.</p> <p>b: Von den ursprünglich 39 154 eingeschlossenen Neugeborenen wurden 5070 Blutproben aus folgenden Gründen ausgeschlossen: keine Zustimmung zur Aufbewahrung von Proben (n = 422), keine Zustimmung zu wissenschaftlichen Projekten (n = 126), zu wenig Material (n = 386) und ungeeignetes Material (n = 4136).</p> <p>c: Es werden Referenztestergebnisse einer genetischen Analyse von positiven Indextestergebnissen sowie Referenztestergebnisse einer Analyse von Indextestergebnissen unter dem festgelegten Trennwert mittels HPLC beschrieben. Die Ergebnisse dieser HPLC-Analyse wurden für die Bewertung der diagnostischen Güte nicht berücksichtigt.</p> <p>HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatografie; VOPT: Verification of only positive Testers</p>				

Tabelle 17: Ein- / Ausschlusskriterien für Neugeborene in den Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Boemer 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neugeborene in Ostbelgien</li> <li>▪ Teilnehmende des NBS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>
Boemer 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neugeborene in Ostbelgien</li> <li>▪ Teilnehmende des NBS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>
Colombatti 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neugeborene aus Padova (Padua) und Monza, Italien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neugeborene auf der Intensivstation</li> <li>▪ Neugeborene in Padova, die donnerstags oder freitags geboren wurden (Probenentnahme am Wochenende war im Rahmen der Studie nicht möglich)</li> </ul>
Grosse 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neugeborene in Hamburg</li> <li>▪ Teilnehmende des NBS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>
Kunz 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neugeborene in Südwestdeutschland aus städtischen und ländlichen Gebieten</li> <li>▪ Teilnehmende des NBS mit Auswertung im Labor Heidelberg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>
Lin 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neugeborene in Pennsylvania, USA</li> <li>▪ Teilnehmende des NBS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>
Lobitz 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neugeborene in Berlin</li> <li>▪ Teilnehmende des NBS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>
Lobitz 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neugeborene in Berlin und überwiegend Brandenburg</li> <li>▪ Teilnehmende des NBS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ k. A.</li> </ul>
k. A.: keine Angabe; NBS: Neugeborenenenscreening		

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Alter bei Probenentnahme	Geschlecht [w / m] %	Frühgeborene
Boemer 2006	5 Tage	k. A.	k. A.
Boemer 2011	3–5 Tage	k. A.	k. A.
Colombatti 2019	k. A.	k. A.	k. A.
Grosse 2016	k. A. <sup>a</sup>	k. A.	k. A.
Kunz 2016	k. A. <sup>a</sup>	k. A.	k. A.
Lin 2004	k. A.	k. A.	k. A.
Lobitz 2014	36.–72. h	k. A.	k. A.
Lobitz 2018	36.–72. h	k. A.	k. A.
a: Beim in Deutschland gemäß der Kinder-Richtlinie des G-BA [23] durchgeführten erweiterten Neugeborenenenscreening wird in der 36. bis 72. Lebensstunde Blut gewonnen. h: Lebensstunde; m: männlich; w: weiblich			

Tabelle 19: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Indextests	Referenzstandard
Boemer 2006	<p><b>ELISA</b></p> <p>Reagenzien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ monoklonales Maus-IgG spezifisch sowohl für <b>HbS</b> (E6V) als auch <b>HbC</b> (E6K)</li> <li>▪ Peroxidase-gekoppeltes anti-Maus-IgG</li> <li>▪ Peroxidasesubstrat 2,2'-Azino-di(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonsäure) (ABTS)</li> </ul> <p>Protokoll:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verdünnung der Antikörper in Puffer (pH 7,5)</li> <li>▪ Elution von <b>Filterkartenblut</b> (3 mm) für 75 min unter Schütteln in Puffer (pH 7,5)</li> <li>▪ Adsorption einer 96-Loch-Mikrotiterplatte mit Hb-Antigen durch Inkubation mit 100 µl der Eluate für 75 min bei Raumtemperatur</li> <li>▪ 3-maliges Waschen und 30-minütiges Saturieren der Mikrotiterplatten</li> <li>▪ Inkubation mit Maus-IgG (85 ng/ml) für 90 min bei 37° C</li> <li>▪ nach 5-maligem Waschen Inkubation mit anti-Maus-IgG-Peroxidase (2000-fache Verdünnung) für 24 h bei 4° C</li> <li>▪ nach 5-maligem Waschen Zugabe von 200 µl einer ABTS/HO<sub>2</sub>-Lösung</li> <li>▪ Inkubation für 30 min bei Raumtemperatur unter leichtem Schütteln</li> <li>▪ <b>photometrische Messung bei 405 nm (Test von 200–300 Proben in einem Durchlauf)</b></li> </ul>	<p><b>genetische Analyse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DNA-Aufreinigung aus <b>Filterkartenblut</b> mittels InstaGene Dry Blood Kit</li> <li>▪ Amplifikation durch <b>PCR</b>;</li> </ul> <p>Mastermix:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ dNTPs (je 200 µmol)</li> <li>▫ Mg<sup>2+</sup>-Puffer (1,5 mmol)</li> <li>▫ FastStart Polymerase (2,5 U)</li> <li>▫ forward und reverse primer (1 µmol)</li> </ul> <p>Programm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 95° C für 10 min</li> <li>▫ 35 Zyklen mit je 95° C für 30 s, 57,5° C für 30 s und 72° C für 30 s</li> <li>▫ 72° C für 7 min</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Restriktionsanalyse</b> von <b>HbS</b>- und <b>HbC</b>-mutierten Sequenzen mit den Enzymen Bsu36I und BseRI</li> <li>▪ Auftrennung der DNA-Fragmente durch Gelelektrophorese (10 % Polyacrylamid)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studie	Indextests	Referenzstandard
Boemer 2011	<p data-bbox="383 292 618 320"><b>Tryptischer Verdau</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="383 325 1339 387">▪ Elution eines ausgestanzten Stückes <b>Filterkartenblut</b> (3,2 mm) in einer 96-Loch-Mikrotiterplatte durch sanfte Rotation in deionisiertem Wasser (200 µl) für 1 h</li> <li data-bbox="383 392 1077 421">▪ Übertragung von 100-µl-Aliquots auf frische Mikrotiterplatten</li> <li data-bbox="383 426 1339 488">▪ Denaturierung mit Acetonitril (17 µl) und 1 %iger wässriger Ameisensäure (17 µl) für 10 min</li> <li data-bbox="383 493 1319 521">▪ Inkubation der Proteine mit 10 µl einer TcpK-behandelten Trypsinlösung über Nacht</li> <li data-bbox="383 526 842 555">▪ Zentrifugation und Inkubation bei 37° C</li> <li data-bbox="383 560 1339 622">▪ Verdünnung von 20 µl der verdauten Lösung mit 180 µl Acetonitril / deionisiertem Wasser (1:1) mit 0,1 % Ameisensäure und erneute Zentrifugation</li> <li data-bbox="383 627 927 655">▪ Diese Arbeitslösung war bereit für die Injektion.</li> </ul> <p data-bbox="383 660 479 689"><b>MS/MS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="383 694 1339 794">▪ Injektion der Arbeitslösung in den mobilen Phasenstrom (Acetonitril: H<sub>2</sub>O (50:50) mit 0,1 % Ameisensäure) und direktes Einbringen in die Quattro-Premier-Triple-Quadrupole-Massenspektrometer-Quelle ohne vorherige chromatografische Trennung</li> <li data-bbox="383 799 1339 861">▪ Analyse im Multiple-Reaction-Monitoring(MRM)-Modus mit einer gesamten Erfassungszeit von 150 s</li> </ul> <p data-bbox="383 866 734 895">Analyse der tryptischen Peptide:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="383 900 1308 928">▪ Auswahl der informativen Peptide entsprechend den klinisch relevanten Mutationen</li> <li data-bbox="383 933 1339 1034">▪ Das 1. tryptische Peptid der <b>β-Globinkette</b> (T1β) wurde analysiert, um <b>HbS</b>- und <b>HbC</b>-Varianten zu identifizieren, und das 3. tryptische Peptid der gleichen Kette (T3β) trägt die <b>HbE</b>-Mutation.</li> <li data-bbox="383 1038 1339 1139">▪ Zusätzlich wurde das 12. tryptische Peptid der <b>γ-Globinkette</b> (T12γ) ausgewählt, um die Effizienz des Verdau zu überprüfen und das <b>HbA-HbF-Verhältnis</b> zu berechnen.</li> <li data-bbox="383 1144 1339 1206">▪ Diese Berechnung gibt Aufschluss über das Produktionsniveau der Wildtyp-β-Kette und ermöglicht so die Identifizierung von Neugeborenen mit schwerer β-Thalassämie.</li> <li data-bbox="383 1211 1339 1273">▪ Für jedes Peptid wurden 4 Übergänge erfasst und kumulierte MRM-Verhältnisse Variante HbA berechnet.</li> <li data-bbox="383 1278 1339 1331">▪ Klassifizierung des Phänotyps basierend auf dem Wert der berechneten MRM-Anteile</li> </ul>	<b>Genotypisierung</b> des gesamten <b>β-Globin</b> -Gens

(Fortsetzung)



Tabelle 19: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

<b>Studie</b>	<b>Indextests</b>	<b>Referenzstandard</b>
Colombatti 2019	<b>HPLC</b> von <b>Filterkartenblut</b> nach Entnahme des Fersenbluts mittels Bio-Rad NBS Variant	<b>Molekulare Analyse</b> des <b><math>\beta</math>-Globin-Gens</b>
Grosse 2016	<b>HPLC</b> von <b>Filterkartenblut</b> innerhalb von 5 Tagen nach Entnahme mittels des VARIANT-nbs-Neugeborenen-Screening-Systems automatische Analyse aller Chromatogramme und visuelle Untersuchung auf fehlendes HbA und abweichende Hämoglobine	Analyse der Proben mit HPLC-Profilen, die mit der SCD, einem Sichelzellenmerkmal oder anderen Hämoglobinvarianten als HbS übereinstimmen, mit molekulargenetischen Tests zur Bestätigung  <b>Genotypisierung</b> der Proben, die HPLC-Chromatogramme mit Peaks spezifisch für HbS oder HbC zeigen, auf einem LIGHT TYPER durch dynamische <b>allelspezifische Hybridisierungstests</b>  weitere Analyse der Proben mit Ergebnissen, die auf eine andere Hämoglobinvariante als HbS oder HbC hinweisen, durch <b>Sequenzierung des die Hämoglobin-<math>\beta</math>-Kette</b> codierenden <i>HBB</i> -Gens mit einem ABI-3.100-Genanalysator

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studie	Indextests	Referenzstandard
Kunz 2016	<p>DNA-Extraktion und allelspezifische <b>PCR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inkubation von ausgestanzten Stücken <b>Filterkartenblut</b> (1,6 mm) in abgedeckten 96-Loch-Mikrotiterplatten mit 13 µl Lysereagenz (DNA Extract All Reagents Kit) für 3 min bei 95° C</li> <li>▪ Abstoppen der Lyse durch Zugabe von 13 µl Stabilisierungsmittel (DNA Extract All Reagents Kit)</li> <li>▪ <b>Genotypisierung</b> durch einen spezifischen Single-Nucleotide-Polymorphism(SNP)-Genotypisierungstest mit den beiden Sonden (β-Globin-Wildtyp-Sonde: VIC®-CTGACTCCTGAGGAGAA, β-Globin-HbS-Sonde: FAMTM-CTGACTCCTGTGGAGAA) und β-Globin-Forward- und -Reverse-Primern</li> <li>▪ Überführung von 2 µl extrahierter DNA in eine 96-Loch-Mikrotiterplatte und Zugabe von 8 µl PCR-Reaktionsmix bestehend aus 5 µl TaqMan®GTXpress™ Master Mix, 0,12 µl Sondenmix (80× Custom SNP Genotyping Assay) und 2,9 µl Wasser</li> <li>▪ Analyse von 88 Proben zusammen mit folgenden Kontrollen auf jeder Mikrotiterplatte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 2 Löcher ohne DNA-Zusatz (Negativkontrollen: 1 Probengefäß mit Extrakt aus leerem Filterpapier, 1 Probengefäß mit purem Wasser)</li> <li>▫ 2 Probengefäße mit DNA aus einer gesunden Kontrolle ohne HbS-Merkmal</li> <li>▫ 2 Probengefäße mit DNA aus einer heterozygoten HbS-Trägerkontrolle</li> <li>▫ 2 Probengefäße mit DNA aus einem homozygoten HbS-Patienten</li> </ul> </li> <li>▪ <b>PCR</b> mit dem StepOnePlus™-Real-Time-PCR-System mit folgendem Programm: 20 s bei 95° C gefolgt von 43 Zyklen mit je 1 s bei 95° C und 20 s bei 60° C</li> <li>▪ Analyse der Ergebnisse einer Mikrotiterplatte, wenn die Kontrollproben im erwarteten Bereich für den Wildtyp, heterozygot bzw. homozygot, HbS lagen</li> <li>▪ Wiederholung der Proben, die aus technischen Gründen nicht auswertbar waren, z. B. wenn die Amplifikation wegen des geringen DNA-Gehalts nicht ausreichte</li> <li>▪ Proben wurden als Wildtyp betrachtet, wenn die Signalintensitäten unterhalb einer bestimmten Linie lagen</li> <li>▪ Sanger-Sequenzierung der Proben, deren Koordinaten für die Signalintensitäten oberhalb der Linie lagen, weil diese wahrscheinlich das HbS-Allel tragen</li> </ul>	<p><b>PCR-Amplifikation der β-Globin-Codierungssequenz und Sanger-Sequenzierung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Amplifikation der Exons 1 und 2 von β-Globin und des Exons 3 durch Nested-PCR mit spezifischen Primern für die 1. und 2. Amplifikation</li> <li>▪ Verwendung von 2 µl DNA extrahiert aus <b>Filterkartenblut</b> als Template für die 1. Amplifikation</li> <li>▪ weitere Amplifikation von 2 µl nicht aufgereinigtem PCR-Produkt der 1. Runde durch eine 2. PCR-Runde</li> <li>▪ Programm: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 10 min bei 95° C</li> <li>▫ 39 Zyklen mit je 95° C für 30 s, 60° C für 45 s und 72° C für 75 s</li> <li>▫ 72° C für 10 min</li> </ul> </li> <li>▪ Aufreinigung des PCR-Produkts (NucleoSpin Gel und PCR Clean-up Kit) und Übersendung an GATC (Konstanz, Deutschland)</li> <li>▪ Sanger-Sequenzierung von beiden Enden des PCR-Fragments mit den gleichen Primern wie für den 2. Schritt der PCR-Amplifikation</li> <li>▪ Analyse der Sequenzen durch visuelle Inspektion der Elektropherogramme</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studie	Indextests	Referenzstandard
Lin 2004	<b>IEF von Filterkartenblut</b>	<p data-bbox="1346 292 1541 323"><b>Genotypisierung</b></p> <p data-bbox="1346 328 1529 360">DNA-Extraktion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="1346 365 1962 485">▪ DNA-Extraktion aus einem ausgestanzten Stück Filterkartenblut (1/8 Zoll) in einer 96-Loch-Mikrotiterplatte mittels des Beckman-Coulter-Biomek-FX-Kernrobotersystems</li> <li data-bbox="1346 489 1989 676">▪ Das System verfügt über einen Biomek FX Liquid Handler, 2 Heizblöcke, automatische Plattenversiegelungs- und Plattendurchbohrungsvorrichtungen und einen Roboterarm zum Transport der Mikrotiterplatte zwischen den einzelnen modularen Komponenten.</li> <li data-bbox="1346 681 1957 745">▪ Zugabe von 30 µl Methanol in HPLC-Qualität in jedes Probengefäß durch den Biomek FX Liquid Handler</li> <li data-bbox="1346 750 1966 845">▪ Überführung der Mikrotiterplatte auf den Heizblock für eine flexible Inkubationszeit von 15 min bei 115° C zwecks Verdampfung des Lösungsmittels</li> <li data-bbox="1346 850 1957 946">▪ Rückführung der Mikrotiterplatte zum Liquid Handler und Zugabe von 100 µl 30 mM Tris (pH 8,5) zu jedem Probengefäß</li> <li data-bbox="1346 951 1912 983">▪ Versiegelung der Mikrotiterplatte mit starker Folie</li> <li data-bbox="1346 987 1989 1083">▪ Extraktion der genomischen DNA durch Überführung der versiegelten Mikrotiterplatte auf den Heizblock und Inkubation für 15 min bei 115° C</li> <li data-bbox="1346 1088 1995 1136">▪ nach Abkühlung kurze Zentrifugation der Mikrotiterplatte und Durchbohrung der Folie</li> </ul> <p data-bbox="1346 1141 1733 1173">PCR-Setup und Zyklusbedingungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="1346 1177 1951 1241">▪ <b>PCR-Primer</b> und fluoreszenzmarkierte SONDENSÄTZE synthetisiert und aufgereinigt von Idaho Technologies</li> <li data-bbox="1346 1246 1980 1342">▪ Ansetzen der PCR-Amplifikationsreaktionen (10 µl) mit dem Biomek-FX-Kernsystem in einer 384-Loch-PCR-Platte</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studie	Indextests	Referenzstandard
Lin 2004 (Fortsetzung)		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Jedes Probengefäß enthielt 50 mM Tris (pH 9,2), 16 mM Ammoniumsulfat, 1,5 µg BSA, 3,5 mM MgCl, 200 µM dNTPs, 0,1 µM Forward-Primer, 0,5 µM Reverse-Primer, 0,1 µM von jeder Sonde, 0,5 U der Klen-Taq-Polymerase und 4 µl extrahierte DNA</li> <li>▪ Abdeckung des PCR-Reaktionsgemischs mit 8 µl Mineralöl</li> <li>▪ Durchführung der PCR in einem PrimusHT-Multiblock-Thermocycler Programm: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 94° C für 1 min</li> <li>▫ 45 Zyklen mit je 94° C für 20 s, 60° C für 30 s und 72° C für 20 s</li> <li>▫ Halten bei 72° C für 1 min und 25° C für 30 s</li> <li>▫ Temperatur erhöhen auf 85° C mit 0,2° C/s und senken auf 25° C mit 3° C/s</li> </ul> </li> </ul> <p>Analyse der Schmelztemperatur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nach Abschluss der PCR Überführung der 384-Loch-PCR-Platte in ein LightTyper-Instrument</li> <li>▪ Einstellung der Belichtungszeit der LCD-Kamera auf 1000 ms</li> <li>▪ Erwärmung der PCR-Platte von 40 bis 85° C bei 0,1° C/s</li> <li>▪ Erfassung und Analyse der Schmelzdaten mit der LightTyper-Genotyping-Software</li> <li>▪ Bestimmung des Genotyps für jede Probe basierend auf dem Schmelzprofil</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studie	Indextests	Referenzstandard
Lin 2004 (Fortsetzung)		<p>Diese Genotypisierungsmethode wird auf der Grundlage der <b>FRET</b>-Reaktion (Fluorescence Resonance Energy Transfer) entwickelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Allelische Differenzierung wird durch den Unterschied in der Schmelztemperatur (<math>\Delta T_m</math>) zwischen dem Sondensatz und dem Match- oder Mismatch-Template erreicht.</li> <li>▪ Wenn ein Sondensatz mit einem perfekt passenden Allel hybridisiert, werden Fluorophore sowohl an der Detektionssonde als auch an der Ankersonde in die Nähe gebracht und es kommt zu einer FRET-Reaktion.</li> <li>▪ Bei Erwärmung während der Schmelzanalyse wird diese Nähe unterbrochen, die FRET-Reaktion gestoppt und eine Schmelzkurve erfasst.</li> <li>▪ Der Mittelpunkt dieser Schmelzkurve wird bestimmt und die entsprechende Temperatur als <math>T_m</math> gemessen.</li> <li>▪ Wenn ein Sondensatz mit einem unpassenden Allel hybridisiert, wird die unmittelbare Nähe der beiden Sonden bei einer niedrigeren Temperatur unterbrochen und eine Schmelzkurve wird bei einer niedrigeren <math>T_m</math> erfasst.</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studie	Indextests	Referenzstandard
Lobitz 2014 <sup>a</sup>	<p><b>HPLC von Filterkartenblut</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ durchgeführt an einem VARIANT-nbs-Neugeborenen-Screening-System unter Verwendung des VARIANT-nbs-Sichelzellenprogramms mit den Materialien und Reagenzien des Herstellers</li> <li>▪ Inkubation eines ausgestanzten Stückes <b>Filterkartenblut</b> (3,2 mm) in einer 96-Loch-Mikrotiterplatte mit 240 µl destilliertem Wasser für 21 h (über Nacht) bei 4–6° C</li> <li>▪ Zentrifugation des Eluats für 10 min bei 1200 g zwecks Entfernung der festen Bestandteile aus der Probe (Verbleib des Pellets in der Probe)</li> <li>▪ Messung des Überstandes mit Verdunstungsschutz durch einen Dual-Wellenlängen-Detektor: Messung der Absorption der Probenkomponenten bei 415 nm mit Reduktion des Hintergrundrauschens durch zusätzliche Messungen jeder Probe bei 690 nm</li> <li>▪ Übertragung der Absorptionsdaten vom Detektor an einen PC und Umwandlung der Daten mit der Software GDM 3.0 in ein Echtzeit-Chromatogramm, in dem die gemessenen Spannungen (y-Achse) gegen die Zeit (x-Achse) dargestellt werden</li> <li>▪ <b>vollautomatische Analyse</b> der Chromatogramme durch die Software nach dem Prinzip der Valley-to-Valley-Integration</li> <li>▪ darüber hinaus <b>Sichtprüfung</b> aller Chromatogramme</li> <li>▪ Einbezug von Leerproben mit Wasser als Negativkontrolle bei jedem Durchlauf</li> <li>▪ Kontrolle des präanalytischen Prozesses und der automatisierten Integration und Quantifizierung der Peaks durch Eluate aus Filterkartenblut von HbS- und HbC-Trägern und durch vom Hersteller bereitgestellte Retentionszeitmarker</li> <li>▪ Ermittlung von Interrun-Variationskoeffizienten (CV)</li> </ul> <p>Weitere Analyse der positiven Testergebnisse mittels <b>Kapillarelektrophorese</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inkubation eines ausgestanzten Stückes <b>Filterkartenblut</b> (3,8 mm) in einem 8-Loch-Segment mit 50 µl destilliertem Wasser in der CAPILLARYS-Feuchtekammer bei 4–6° C für ≥ 2 h und ≤ 72 h</li> <li>▪ Zugabe von 0,6 ml Hämolyseerlösung und Messung des Hämolyseats an einem Sebia-CAPILLARYS-2-CE-System mit den Materialien des Herstellers</li> <li>▪ Messung von Kontrollen, vom Hersteller geliefertes HbA, HbF, HbS und HbC, in jedem Durchlauf</li> <li>▪ Datenerfassung, -management und -analyse mit der PHORESIS-6.51-Software</li> <li>▪ vollautomatisches Messverfahren; darüber hinaus visuelle Überprüfung aller Elektropherogramme</li> </ul>	<p>Wenn sowohl die HPLC- als auch die Kapillarelektrophorese-Analysen auf eine signifikante Hämoglobinopathie hindeuteten, wurde die Familie kontaktiert und an die Abteilung für pädiatrische Hämatologie verwiesen, wo die vermutete Diagnose aus <b>Frischblutproben</b> durch <b>molekulargenetische Analysen</b> bestätigt wurde. Der Trägerstatus wurde gemäß der Ethikkommission nicht gemeldet.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studie	Indextests	Referenzstandard
Lobitz 2018	<p>Die Proben für beide Testverfahren wurden durch Inkubation von 2 ausgestanzten Stücken <b>Filterkartenblut</b> (3,2 mm) in einem Probengefäß einer 96-Loch-Mikrotiterplatte mit 83 µl destilliertem Wasser für 2 h bei Raumtemperatur gleichzeitig vorbereitet.</p> <p>Electrospray <b>MS/MS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Überführung von 10 µl der Lösung in ein Probengefäß einer anderen 96-Loch-Mikrotiterplatte</li> <li>▪ Zugabe von 5 µl Acetonitril, 5 µl 1%iger Ameisensäure und 30 µl destilliertem Wasser und Inkubation für 5 min bei Raumtemperatur</li> <li>▪ Verdau des Hämolyats durch 15 µl Trypsin-Reagenz (5 mg/ml) in Ammoniumhydrogencarbonat(NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-Lösung (1 mol/l)</li> <li>▪ Abdeckung der Mikrotiterplatte und Inkubation für 20 min bei Raumtemperatur und anschließend für 45 min bei 37° C auf einem Mikrotiterplattenschüttler bei 250 U/min</li> <li>▪ Zentrifugation mit 3000 U/min</li> <li>▪ Überführung von 20 µl des Überstandes in eine neue Mikrotiterplatte und Verdünnung mit 180 µl Laufpuffer (mobile Phase des Neugeborenen-Screening-Kits)</li> <li>▪ Inkubation für 10 min bei Raumtemperatur auf einem Mikrotiterplattenschüttler bei 250 U/min</li> <li>▪ Zentrifugation für 10 min bei 3000 U/min</li> <li>▪ Einsetzen der Mikrotiterplatte in den HTS-PAL-Autosampler des QTRAP-4000-Massenspektrometers (Ausstattung mit einem Prominence-HPLC-Pumpensystem mit Entgaser)</li> <li>▪ Datenerfassung mit der Analyst-1.6.2-Software</li> <li>▪ Injektion von 3 µl der Probe in das MS/MS-System zur Analyse der Strömungsinjektion mit einem Strömungsgradienten von 400 µl/min für 0,1 min und 30 µl/min für 0,7 min</li> <li>▪ Spülung des Systems für 0,2 min mit 600 µl/min als Vorbereitung für die nächste Probe</li> <li>▪ Durchführung des Peptidnachweises im Modus Multiple Reaction Monitoring (MRM)</li> <li>▪ Analyse der Rohdaten mit der ChemoView-2.0.3-Software durch Auswertung der Häufigkeitsverhältnisse des Variantenpeptids und des entsprechenden Wildtyppeptids</li> </ul>	<p>Screening-positive Neugeborene wurden an die Abteilung für Pädiatrische Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation der Universitätskinderklinik der Charité verwiesen, um die <b>molekulargenetische</b> Bestätigung des Screeningergebnisses und die Bereitstellung der medizinischen Versorgung mit Maßnahmen wie Krankheitsaufklärung, Penizillinprophylaxe, Impfung und Hydroxycarbamid sicherzustellen.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 19: Indextest und Referenzstandard – Studien zur diagnostischen Güte (Fortsetzung)

Studie	Indextests	Referenzstandard
Lobitz 2018 (Fort- setzung)	<p><b>CE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Überführung von 50 µl der Lösung in eine Vertiefung eines 8-Loch-Segments des CAPILLARYS-2-Neonat-FAST™-Systems</li> </ul> <p>Die Kapillarelektrophorese nutzt die Vorteile der diskriminierenden elektrophoretischen Mobilität und des elektroosmotischen Flusses von geladenen Molekülen unterschiedlicher Größe und Form in einem alkalischen Puffer mit einem spezifischen pH-Wert. Eine Kapillarelektrophorese der Hämolyse der Neugeborenen wurde auf dem Sebia-CAPILLARYS-2-Neonat-FAST™-System durchgeführt. Die Datenerfassung, das Datenmanagement und die Datenanalyse erfolgten mit der PHORESIS-Software.</p> <p>Wenn die Proben sowohl für die MS/MS als auch die Kapillarelektrophorese nicht sofort verarbeitet wurden, wurden sie für maximal 72 h in einer gekühlten Feuchtigkeitskammer gelagert.</p>	
<p>a: ergänzt mit den ausführlicheren Erläuterungen zum Analyseverfahren aus Frömmel 2014 [41]</p> <p>CE: Kapillarelektrophorese; DNA: Desoxyribonukleinsäure; dNTPs: Desoxyribonukleosidtriphosphate; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent Assay; h: Stunde; HbC: Hämoglobin C; HbS: Hämoglobin S (Sichelzellerhämoglobin); HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatografie; IgG: Immunglobulin G; min: Minute; MRM: Multiple-Reaction-Monitoring; MS/MS: Tandem-Massenspektrometrie; NBS: Neugeborenencreening; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SCD: Sichelzellerkrankheit; TcpK: Hypothetical Clostridium perfringens Protein; U/min: Umdrehungen pro Minute</p>		



### A3.4.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Die Bestimmung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf die Fragestellung des Berichts erfolgt auf Basis des Instruments QUADAS 2 [57] (siehe Abschnitt A2.6.2).

#### A3.4.2.1 Verzerrungspotential nach QUADAS 2

Im Folgenden ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials (Tabelle 20) der 8 Studien zur diagnostischen Güte dargestellt, deren Ergebnisse für diesen Bericht betrachtet wurden.

Tabelle 20: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Patientenfluss und zeitlicher Ablauf (Domäne 4)	Zusammenfassende Einschätzung
Boemer 2006	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Boemer 2011	niedrig	unklar	niedrig	niedrig	niedrig
Colombatti 2019	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Grosse 2016	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Kunz 2016	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Lin 2004	unklar	unklar	niedrig	niedrig	hoch
Lobitz 2014	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig
Lobitz 2018	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig

#### A3.4.2.2 Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2

Tabelle 21: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Zusammenfassende Einschätzung
Boemer 2006	gering	unklar	gering	hoch
Boemer 2011	gering	gering	gering	gering
Colombatti 2019	gering	gering	gering	gering
Grosse 2016	gering	gering	gering	gering
Kunz 2016	gering	unklar	gering	hoch
Lin 2004	gering	gering	gering	gering
Lobitz 2014	gering	gering	gering	gering
Lobitz 2018	gering	gering	gering	gering

### **A3.5 Ergebnisse zu den Zielgrößen**

#### **A3.5.1 Ergebnisse zum positiven prädiktiven Wert**

Die nachfolgende Tabelle 22 und Tabelle 23 stellen die Ergebnisse der 8 betrachteten Studien zur diagnostischen Güte des Neugeborenentests dar. Am Fuß der Tabellen findet sich keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum PPV, da die verwendeten Testverfahren in den Studien differieren. Die rechte Spalte zeigt den PPV-Wert für jede einzelne Studie.

Tabelle 22: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des Neugeborenentests zur Erkennung der Erkrankung

Studie	n	Testpositive im Indextest	Indextest	Trennwert	Referenz- standard	Trennwert	RP <sup>a</sup>	FN	FP <sup>b</sup>	RN	PPV	[95 %-KI]
Testverfahren mittels HPLC												
Colombatti 2019	5439	4	HPLC	k. A.	genetische Analyse	k. A.	4	k.A.	0	k. A.	100	[51,0; 100]
							Im Indextest identifizierte Träger: n = 37					
Grosse 2016	16 697 <sup>c</sup>	7	HPLC	automatische Analyse und visuelle Überprüfung auf die Abwesenheit von HbA	genetische Analyse	k. A.	7	k. A.	0	k. A.	100	[64,6; 100]
							Im Indextest identifizierte Träger: n = 92					
Lobitz 2014	34 084 <sup>d</sup>	14	HPLC, CE	automatische Analyse (Valley- to-Valley-Integration) und visuelle Überprüfung	genetische Analyse	automatische Analyse und visuelle Überprüfung	14	k. A.	0	k. A.	100	[78,5; 100]
							Im Indextest identifizierte Träger: n = 265					
Testverfahren mittels IEF												
Lin 2004	1861	1	IEF	k. A. <sup>e</sup>	genetische Analyse	Standard- Schmelzprofile von bekannten Genotypen	1	k. A.	0	k. A.	100	[20,7; 100]
							Im Indextest identifizierte Träger: n = 29					
Testverfahren mittels MS/MS												
Boemer 2011	43 736	14	MS/MS	Multiple-Reaction- Monitoring(MRM)-Verhältnis	genetische Analyse	k. A.	14	k. A.	0	k. A.	100	[78,5; 100]
							Im Indextest identifizierte Träger: n = 351					
Lobitz 2018	29 079	7	MS/MS, CE	Multiple-Reaction- Monitoring(MRM)-Verhältnis bzw. Verweis auf ein publiziertes Protokoll	genetische Analyse	k. A.	7	k. A.	0	k. A.	100	[64,6; 100]
							Im Indextest identifizierte Träger: n = 134					

Fortsetzung

Tabelle 22: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des Neugeborenentests zur Erkennung der Erkrankung (Fortsetzung)

- a: Hier werden alle sichelzellerkrankten Neugeborenen erfasst; eine Aufschlüsselung des zugrunde liegenden Genotyps erfolgt nicht. Identifizierte Träger (heterozygot für den Wildtyp und HbS) sind gesondert ausgewiesen. Hämoglobinvarianten, die kein HbS beinhalten, sind nicht Gegenstand dieser Betrachtung.
- b: Mit falsch-positiv können hier Wildtypen sowie Träger der HbS-Mutation gemeint sein.
- c: Von den ursprünglich 17 018 eingeschlossenen Neugeborenen wurden 321 Blutproben aufgrund unzureichender Qualität der HPLC-Chromatogramme ausgeschlossen.
- d: Von den ursprünglich 39 154 eingeschlossenen Neugeborenen wurden 5070 Blutproben aus folgenden Gründen ausgeschlossen: keine Zustimmung zur Aufbewahrung von Proben (n = 422), keine Zustimmung zu wissenschaftlichen Projekten (n = 126), zu wenig Material (n = 386) und ungeeignetes Material (n = 4136).
- e: Da es sich bei der IEF um ein etabliertes Standardverfahren im NBS auf SCD handelt, kann man den Trennwert in diesem Fall als prospektiv festgelegt ansehen.
- CE: Kapillarelektrophorese; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatografie; IEF: isoelektrische Fokussierung; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MS/MS: Tandem-Massenspektrometrie; n: Anzahl ausgewerteter Neugeborener; NBS: Neugeborenenenscreening; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv; SCD: Sichelzellerkrankheit

Tabelle 23: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des Neugeborenentests zur Erkennung des Trägerstatus und der Erkrankung

Studie	n	Testpositive im Indextest	Indextest	Trennwert	Referenzstandard	Trennwert	RP <sup>a</sup>	FN	FP <sup>b</sup>	RN	PPV	[95 %-KI]
Boemer 2006	27 010	129 <sup>c</sup>	ELISA <sup>d</sup>	Multiple of the Median (MoM) = 2,5	genetische Analyse	k. A.	3	k. A.	123	k. A.	2,4	[0,8; 6,8]
							Im Referenztest identifizierte Träger: n = 106					
Kunz 2016	37 838	94	genetische Analyse (PCR) <sup>e</sup>	lineare Diskriminanzanalyse	genetische Analyse (Sequenzierung)	k. A.	3	k. A.	91	k. A.	3,2	[1,1; 9,0]
							Im Referenztest identifizierte Träger: n = 83					
<p>a: Hier werden alle sichelzellerkrankten Neugeborenen erfasst; eine Aufschlüsselung des zugrunde liegenden Genotyps erfolgt nicht. Identifizierte Träger (heterozygot für den Wildtyp und HbS) sind gesondert ausgewiesen. Hämoglobinvarianten, die kein HbS beinhalten, sind nicht Gegenstand dieser Betrachtung.</p> <p>b: Mit falsch-positiv können hier Wildtypen sowie Träger der HbS-Mutation gemeint sein.</p> <p>c: 126 Neugeborene erhielten ausschließlich den Indextest und nicht den Referenztest. Somit fehlen bei den Ergebnissen 3 Neugeborene.</p> <p>d: Bei diesem Indextest erfolgt keine Quantifizierung der Genotypen, sondern nur eine rein qualitative Bestimmung, d. h., alle Werte über dem Trennwert beinhalten entweder HbS oder HbC. Der Anteil falsch-positiver Ergebnisse kann somit erst im Referenztest erhoben werden.</p> <p>e: Bei diesem Indextest erfolgt keine Quantifizierung der Genotypen, sondern nur eine rein qualitative Bestimmung, d. h., alle Werte über dem Trennwert beinhalten HbS. Der Anteil falsch-positiver Ergebnisse kann somit erst im Referenztest erhoben werden.</p> <p>ELISA: Enzyme-linked immunosorbent Assay; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Neugeborener; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv</p>												

### **A3.5.2 Sensitivitätsanalysen**

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

### **A3.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Es wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

## **A4 Kommentare**

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend, werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. In Abschnitt A4.4 werden alle wesentlichen Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten A4.1 bis A4.3 noch nicht adressiert wurden.

### **A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 4 systematische Übersichten identifiziert.

Dabei handelte es sich um 1 Cochrane-Review (Lees 2000 [70]), 2 systematische Übersichtsarbeiten aus Spanien [71,72] und um 1 systematische Übersicht (SÜ) des kanadischen Institute of Health Economics (IHE) [45]. Keine Übersichtsarbeit konnte randomisierte kontrollierte Studien für die Bewertung eines Neugeborenen Screenings auf SCD identifizieren. Teilweise wurden andere Studien berücksichtigt. Dies ist auf unterschiedliche Einschlusskriterien und Fragestellungen zurückzuführen. Übereinstimmend wird in diesen SÜs auf fehlende Evidenz hingewiesen, gleichwohl aber überwiegend ein Neugeborenen Screening auf SCD empfohlen.

Ein HTA-Bericht von Zeuner 1999 [73] stellt eine Modellrechnung zur diagnostischen Güte beim Screening auf SCD dar. Die Autorinnen und Autoren berechnen für den Test auf SCD-S/S, SCD-S/C und SCD-S/B-Thalassämie eine Sensitivität und Spezifität von je 99,9 %.

### **A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien**

Die US-amerikanischen Leitlinien zum Neugeborenen Screening sprechen sich für ein Screening auf SCD aus [24], ebenso der NHS (National Health Service) [43] und die WHO (World Health Organisation) [74]. In dem IHE-Report aus Kanada von 2016 [45] zum Neugeborenen Screening wird berichtet, dass die HPLC sowie die IEF valide Tests auf SCD seien. Die Autorinnen und Autoren schlossen 5 Studien ein, von denen 2 in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt wurden.

### **A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens**

Für die Nutzenbewertung eines NBS auf SCD zur Vorverlegung der Diagnosestellung in Kombination mit einer Behandlung im Vergleich zu keinem SCD-Screening wurde 1 Studie (King 2007) akzeptiert, in der die Vergleichsgruppe ebenfalls durch ein Neugeborenen Screening auf SCD identifiziert wurde. Da aber in der Vergleichsgruppe der Diagnose keine weiteren Maßnahmen folgten, wird die Studie als geeignet betrachtet, um die Fragestellung zu beantworten. Ferner wurden nur die testpositiven Neugeborenen weiterbeobachtet, was hier ein plausibles Vorgehen darstellt, auch wenn die Nachbeobachtung aller getesteten Neugeborenen eine genauere Datengrundlage ergeben hätte.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden solche Studien zur Screeningkette nicht berücksichtigt, in denen eine nach der Geburt gescreente und behandelte Kohorte mit einer

Kohorte symptomatisch gefundener und im Anschluss behandelter Kinder verglichen wurde [12,75,76]. Dies deshalb, weil anzunehmen ist, dass in den Kohorten der symptomatisch gefundenen Kinder diejenigen Kinder, die ohne Diagnose früh an ihrer Krankheit verstarben, fehlen und verlässliche Aussagen zur Mortalität hieraus nicht abgeleitet werden können. Die in diesen Studien berichteten Angaben gehen aber in die gleiche Richtung wie die in King 2007 beobachteten dramatischen Effekte. Allerdings fallen die Unterschiede zwischen beiden Gruppen weniger deutlich aus. Dies ist plausibel, denn das Fehlen der frühen Todesfälle in der Vergleichsgruppe führt zu einer Unterschätzung des Überlebensvorteils im Screening detektierter Kinder im Vergleich zu den Kindern mit unerkannter SCD.

Bereits 1986 zeigte eine RCT [13], dass die frühe prophylaktische Gabe von Penizillin bei asymptomatischen Kindern mit SCD – die in Deutschland zwar in Leitlinien empfohlen, allerdings (im Gegensatz zur zugelassenen Behandlung von Infektionen) nicht zugelassen ist – über die Reduktion von Infektionen die Mortalität senken kann. Vor diesem Hintergrund erscheint eine Überprüfung des Nutzens des Neugeborenen Screenings auf SCD auf Grundlage von randomisierten Studien unethisch und in Zukunft nicht erwartbar.

Im Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan wurde darauf hingewiesen, dass bei Frühgeborenen eine Diagnose zu einer erhöhten Rate falsch-positiver Befunde führen kann [77]. Laut einer Stellungnahme zum Vorbericht sind die Vorgaben der AWMF-Leitlinie [78] ausreichend, um auch bei Frühgeborenen ein verlässliches Screening auf SCD durchzuführen. Laut Leitlinie sollen Frühgeborene mit Geburt vor der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche ein 2-faches Screening erhalten, nämlich zum einen innerhalb der ersten 36 bis 72 Lebensstunden und zum anderen bei rechnerischem Erreichen der 32. Schwangerschaftswoche, frühestens jedoch 7 Tage nach dem 1. Screening. Es ist plausibel, dass die Testgüte eines Screenings auf SCD davon abhängt, in welcher Zahl und mit welcher Teststrategie Frühgeborene mit erfasst und untersucht werden. Allerdings fanden sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben zur Anzahl Frühgeborener, sodass hierzu keine Aussage erfolgen kann (Tabelle 18).

Weiter wurde darauf hingewiesen, dass die Screeningmethoden auch die heterozygoten Träger erkennen können, was im Hinblick auf die Vorgaben des § 16 des Gendiagnostikgesetzes problematisch ist, denn nach der Gesetzesbegründung soll ein Screening im Hinblick auf Anlageträger für rezessive Erkrankungen in Deutschland nicht zulässig sein [46]. Laut einer Stellungnahme zum Vorbericht erlaubt jedoch zum Beispiel die MS/MS durch einen Softwarealgorithmus, die detektierten Genträger auszublenden. In Tabelle 22 und Tabelle 23 wurde zusätzlich die Anzahl von identifizierten Trägern, die nicht an der SCD erkranken, aufgeführt.



#### **A4.4 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

In den eingereichten Stellungnahmen wurden folgende Aspekte angesprochen, die bereits in den Abschnitten A4.1 bis A4.3 adressiert wurden:

- Umgang mit Frühgeborenen (Abschnitt A4.3)
- Die MS/MS erlaubt durch einen Softwarealgorithmus, die detektierten Genträger auszublenden (Abschnitt A4.3).

Die Stellungnahmen zu weiteren Aspekten werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.4.1 bis A4.4.7 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

##### **A4.4.1 Rahmenbedingungen der Angehörigenschulung**

*In einer Stellungnahme wird geäußert, dass der Vorbericht wenig Informationen darüber enthalte, wie die Angehörigenschulung sowie die Schulung des Fachpersonals ausgestaltet werden sollten. Außerdem fehlten Erkenntnisse zu bereits wirksamen Informations- und Beratungsangeboten für Eltern und dazu, welche qualitativen Anforderungen an diese Maßnahmen zu stellen seien.*

Grundsätzlich ist dem Stellungnehmenden insofern zuzustimmen, dass Informationen und die Qualitätssicherung bezüglich der Umsetzung von Angehörigenschulungen etc. interessant wären. Dies steht allerdings nicht im Fokus des Berichts. Es wurde in Kapitel 5 ein Satz dazu ergänzt und konkret auf diesen zu beachtenden Punkt hingewiesen. Weiter wurde in Kapitel 5 ein Satz zum Modellprojekt der Kindernachsorgeklinik Berlin-Brandenburg gGmbH zur familienorientierten Rehabilitation für Kinder und Jugendliche mit SCD ergänzt.

*Eine andere stellungnehmende Organisation weist auf ein „Konsensusmeeting europäischer Expertinnen und Experten“ hin, das im Auftrag des Referenznetzwerks EuroBloodNet stattgefunden habe und auf dem die Expertinnen und Experten unter anderem Stellung dazu bezogen hätten, wie ein Neugeborenen-Screening auf SCD organisiert sein sollte, aber auch dazu, welche Labormethoden zur Untersuchung der Blutproben als angemessen angesehen würden [47]. Hierzu wurde ebenfalls ein Satz in Kapitel 5 ergänzt.*

#### **A4.4.2 Homozygotie und Heterozygotie**

*In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass im Text und in den Tabellen nicht ausreichend zwischen homozygoter und heterozygoter Veränderung unterschieden werde und dies verwirrend sei.*

Die Argumentation der Stellungnehmenden ist nachvollziehbar und es wurden an den entsprechenden Stellen Änderungen vorgenommen, um die Unterscheidung zwischen homozygoter und heterozygoter Merkmalsausprägung deutlicher zu machen.

#### **A4.4.3 Generelles Screening versus Screening in Risikogruppen**

*Eine stellungnehmende Organisation weist darauf hin, dass vor Einführung eines Neugeborenen-screensings auf SCD diskutiert werden sollte, ob ein generelles oder ein Risikogruppenscreening stattfinden sollte, da die Prävalenz in Deutschland sehr niedrig sei und betroffene Kinder „fast alle“ aus „Migrantenfamilien mit entsprechender Herkunft“ kämen.*

Der Antrag zur Bewertung des Neugeborenen-screensings auf SCD zielt darauf ab, die Sichelzellerkrankheit als neue Zielerkrankung in den Katalog der im erweiterten Neugeborenen-screensing untersuchten Krankheiten als weitere „systematische Reihenuntersuchung“ [79] aufzunehmen. Die für diesen Bericht eingeschlossenen Studien tragen nicht zur Beantwortung der Fragestellung generelles Screening versus Risikogruppenscreening bei. In einer italienischen Studie (Venturelli 2014 [80]) wurde ein Risikogruppenscreening durchgeführt basierend auf dem Geburtsland und der Nationalität der Mutter, wobei die Autorinnen und Autoren einen solchen risikogruppenbasierten Ansatz nur als 1. Schritt betrachteten und zu dem Schluss kamen, dass aufgrund der zunehmenden genetischen Vermischung der Bevölkerung ein generelles Screening unerlässlich sein werde. Weiter geben die Stellungnehmenden keinen Hinweis dazu ab, wie eine Hochrisikogruppe in Deutschland konkret identifiziert werden soll. Vor dem Hintergrund globaler Migrationsbewegungen und der weltweit zunehmenden Verbreitung der HbS-Mutation [5] erscheint ein risikobasierter Ansatz, der sich an bestimmten „Herkunftsländern“ orientiert, zu unspezifisch. Zusätzlich wurde in einer anderen Stellungnahme geäußert, dass die Häufigkeit der SCD in Deutschland höher sei als die der meisten anderen Erkrankungen des Neugeborenen-screensings. Eine Änderung am Abschlussbericht ergab sich nicht.

#### **A4.4.4 Regelungsbedarf des Umgangs mit Anlageträgern und anderen Hämoglobinopathien**

*Eine stellungnehmende Organisation weist darauf hin, dass vor Einführung eines Neugeborenen-screensings auf SCD geregelt werden sollte, wie mit den durch den Test entdeckten HbS-Trägern, aber auch anderen Hämoglobinopathien im Einklang mit dem Gendiagnostikgesetz umzugehen sei.*

Den Stellungnehmenden ist zuzustimmen, denn die Screeningmethoden können auch die heterozygoten Träger erkennen. Dies ist im Hinblick auf die Vorgaben des § 16 des

Gendiagnostikgesetzes problematisch, denn nach der Gesetzesbegründung soll ein Screening im Hinblick auf Anlageträger für rezessive Erkrankungen in Deutschland nicht zulässig sein [46]. Dies wurde bereits an 2 Stellen im Bericht genannt (Kapitel 5 und Abschnitt A4.3), der notwendige Regelungsbedarf war jedoch nicht Teil der Beauftragung. Laut einer weiteren Stellungnahme erlaubt zum Beispiel die MS/MS durch einen Softwarealgorithmus, die detektierten Genträger auszublenden (ergänzt in Abschnitt A4.3).

#### **A4.4.5 Zusätzlich relevante Literatur / Einschlusskriterien zu streng**

*Eine stellungnehmende Organisation weist darauf hin, dass ihrer Meinung nach die Studie Pattloch [4] zusätzlich als relevant für den vorliegenden Bericht eingeschätzt werde.*

Die Studie Pattloch 2018 wurde im Abschlussbericht in Kapitel 1 berücksichtigt und die relevanten Angaben zur Prävalenz der Neugeborenen bzw. des Zeitpunkts der Diagnosestellung dargestellt. Diese Studie kann jedoch nicht für die Beantwortung der Fragestellung herangezogen werden, da sie keine Kontrollgruppe aufweist und daher für sich allein genommen keinen Vergleich mit einer Situation ohne Screening auf SCD ermöglicht.

*Eine weitere stellungnehmende Organisation weist ebenfalls auf 4 weitere potenziell zusätzlich relevante Studien hin, welche nicht berücksichtigt worden seien.*

Die Studie Fields 2016 [81] untersucht den Kontext der häuslichen Versorgung SCD-erkrankter Patientinnen und Patienten. Die Studie Hsu 2016 [82] stellt eine Evaluation von Community Health Workers zur Versorgung von Patientinnen und Patienten mit SCD dar und O'Conner 2014 [83] vergleicht die stationäre Krankenhausversorgung mit der ambulanten Versorgung bei über 18-jährigen Patientinnen und Patienten mit SCD. Bei Haywood 2013 [84] handelt es sich um eine Studie, welche sich mit den Wartezeiten in der Notaufnahme von SCD-Patientinnen und -Patienten beschäftigt. Diese 4 genannten Studien weisen auf interessante Aspekte für die Einführung und Umsetzung des Screenings auf SCD hin, entsprechen jedoch nicht der Fragestellung der vorliegenden Bewertung und können somit nicht berücksichtigt werden. Eine Änderung am Abschlussbericht ergab sich nicht.

*In einer Stellungnahme wird geäußert, dass die angelegten Bewertungskriterien als zu streng eingeschätzt werden und dass so Ergebnisse großer Screeningstudien unberücksichtigt blieben.*

Die Stellungnehmenden haben keine konkreten Angaben gemacht, welche Einschlusskriterien inwiefern erweitert werden sollten und welche zusätzlich relevanten Informationen sie sich davon versprechen.

Die von den Stellungnehmenden angesprochenen Studien [25,85-91] entsprechen nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. In Bezug auf die Fragestellung zur diagnostischen Güte wurde für eine genaue Berechnung der Sensitivität und Spezifität bzw. des PPV die genetische Analyse als Referenzstandard für die vorliegende Bewertung gefordert. Die Studien Lorey 1994 [85], Streetly 2008 [86] und Streetly 2009 [87] verwenden als

Referenzstandard keine genetische Analyse. Ebenfalls wurde bei der Studie Eastman 1996 [88] unter anderem keine genetische Analyse als Referenztest durchgeführt.

Bei der Studie Daniel 2015 im Auftrag des NHS England [89] handelt es sich um eine von den Autorinnen als Pilotstudie bezeichnete Untersuchung zur MS/MS-Methode im SCD- und Thalassämie-Screening. Die Publikation Daniel 2016 [90] wurde ausgeschlossen, weil unklar blieb, welcher Referenztest durchgeführt wurde. Ein ebenfalls von den Stellungnehmenden genannter Evaluationsbericht [91] gibt eine Übersicht über das Screening auf SCD und Thalassämie von 2016 und 2017 im englischen Gesundheitssystem. Eine Änderung am Abschlussbericht ergab sich nicht.

In der Studie Streetly 2018 [25] wurde ein nationales Screeningprogramm untersucht, bei dem alle Neugeborenen auf SCD gescreent wurden. Somit liegt bei dieser Studie keine Vergleichsgruppe vor, weshalb diese Studie ausgeschlossen wurde.

*In einer Stellungnahme wird auf Studien hingewiesen, welche den Nutzen des Neugeborenen-screenings auf SCD nach Ansicht der Stellungnehmenden untermauern. Bei den Studien (Le 2018 [76]; Streetly 2018 [25]; Vichinsky 1988 [12]; Bardakjian-Michau 2002 [75]) handele es sich um vergleichende Kohortenstudien an Neugeborenen mit SCD, deren Diagnose entweder im Neugeborenen-screening oder anhand von Symptomen gestellt worden sei. Nach der Diagnosestellung sei die Behandlung in beiden Gruppen gleich, es zeige sich jedoch ein Unterschied hinsichtlich der Mortalität zugunsten der Gruppe, die im Neugeborenen-screening diagnostiziert wurden. Trotz der Verzerrung dadurch, dass nicht diagnostizierte Kinder eventuell früh starben und nicht erhoben werden konnten, leiten die Stellungnehmenden einen Hinweis auf einen Nutzen des Neugeborenen-screenings bezüglich der Mortalität ab.*

Wie bereits in Abschnitt A4.2 beschrieben, ist davon auszugehen, dass – falls Kinder ohne vorherige Diagnosestellung früh an ihrer Erkrankung verstarben, diese dann in den Kohorten der symptomatisch gefundenen Kinder fehlen. Dies könnte zu einer Unterschätzung des Überlebensvorteils durch das Screening detektierter Kinder im Vergleich zu den Kindern mit unerkannter SCD führen und daher können verlässliche Aussagen zur Mortalität hieraus nicht abgeleitet werden. Diesen potenziell verzerrenden Faktor beschreiben die Stellungnehmenden ebenfalls. Wenngleich die Ergebnisse der Studien häufig in dieselbe Richtung weisen, wird in der Studie Le 2018 [76] beschrieben, dass sich die Mortalität in beiden Gruppen nicht unterschied. Diese Studien können daher die Aussagesicherheit, die sich aus den Ergebnissen der Studie King 2007 [30] ergibt, nicht erhöhen. Eine Änderung am Abschlussbericht ergab sich nicht.

#### **A4.4.6 Unterschätzung des Effekts des Neugeborenen-screenings**

*In einer Stellungnahme wird darauf hingewiesen, dass der wahre Effekt des Neugeborenen-screenings wahrscheinlich größer sei als im Bericht auf Basis der Studie King 2007 [30] angegeben. Dies wird damit begründet, dass die Kontrollkohorte zwar keine Intervention erhalten habe, jedoch gescreent worden sei und somit die Diagnose bekannt gewesen sei. Die*

*Stellungnehmenden sehen dies als Vorteil gegenüber einer „echten“ Kontrollkohorte, bei der die Diagnose unbekannt sei.*

Grundsätzlich ist es plausibel, dass der von den Stellungnehmenden beschriebene Umstand eher zu einer Unterschätzung des Effekts führt. Andere potenzielle Einflussfaktoren, wie z. B. die heute in manchen Belangen bessere medizinische Versorgung (die Kontrollkohorte ist von 1973 bis 1975), könnten andererseits bedingen, dass der Effekt unter heutigen Bedingungen gegebenenfalls auch kleiner ausfällt. Da man dies aber nicht quantifizieren kann, ist letztlich nicht bekannt, ob der wahre Effekt in einer heutigen Versorgungssituation größer oder kleiner wäre. Eine Änderung am Abschlussbericht ergab sich nicht.

#### **A4.4.7 Studien zum frühen versus späten Studienbeginn**

*In einer Stellungnahme wird die Nichtbewertung von Therapiestudien beanstandet, deren Einschlusskriterien in den Methoden unter Abschnitt A2.2 beschrieben sei.*

Da für die vorliegende Bewertung 1 vergleichende Studie der Screeningkette eingeschlossen werden konnte [30], ist der Linked-Evidence-Ansatz – also die Bewertung von Therapiestudien in Verknüpfung mit Studien zur diagnostischen Güte – nicht vorgesehen. Auf den Linked-Evidence-Ansatz hätte nur zurückgegriffen werden müssen, falls keine direkte Evidenz vorgelegen hätte. Dieses Vorgehen ist in Kapitel 3 und Kapitel A2 erläutert. Die dort beschriebenen Therapiestudien könnten das Ergebnis zwar zusätzlich bestätigen, jedoch nicht die Aussagesicherheit aus Studien zur direkten Evidenz erhöhen. Eine Änderung am Abschlussbericht ergab sich nicht.

## A5 Literatur

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet* 2010; 376(9757): 2018-2031.
2. Kohne E, Kleinbauer E. Hämoglobinopathien: eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. *Dtsch Arztebl* 2010; 107(5): 65-71.
3. Sichelzellanämie: immer mehr Patienten in Deutschland. *Ärzte-Zeitung* [online] 09.05.2017. URL: <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/seltenerkrankungen/article/935337/sichelzellanaemie-immer-patienten-deutschland.html>.
4. Pattloch D. Sichelzellerkrankheit unter Neugeborenen in Deutschland: eine Studie an Routinedaten der AOK. *Gesundheitswesen* 18.10.2018 [Epub ahead of print].
5. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 2008; 86(6): 480-487.
6. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 2017; 376(16): 1561-1573.
7. Steinberg MH. Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches. *ScientificWorldJournal* 2008; 8: 1295-1324.
8. McCavit TL. Sickle cell disease. *Pediatr Rev* 2012; 33(5): 195-204.
9. Cario H, Grosse R, Jarisch A, Kulozik A, Kunz J, Lobitz S. Sichelzellerkrankheit [online]. 12.2014 [Zugriff: 09.07.2018]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-016l\\_S2k\\_Sichelzellerkrankheit\\_2014-12\\_verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-016l_S2k_Sichelzellerkrankheit_2014-12_verlaengert.pdf).
10. Ryan K, Bain BJ, Worthington D, James J, Plews D, Mason A et al. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol* 2010; 149(1): 35-49.
11. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 2007; 21(1): 37-47.
12. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics* 1988; 81(6): 749-755.
13. Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, Presbury G et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia: a randomized trial. *N Engl J Med* 1986; 314(25): 1593-1599.
14. Rankine-Mullings AE, Owusu-Ofori S. Prophylactic antibiotics for preventing pneumococcal infection in children with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (10): CD003427.

15. John AB, Ramlal A, Jackson H, Maude GH, Sharma AW, Serjeant GR. Prevention of pneumococcal infection in children with homozygous sickle-cell disease. *Br Med J* 1984; 288(6430): 1567-1570.
16. Halasa NB, Shankar SM, Talbot TR, Arbogast PG, Mitchel EF, Wang WC et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2007; 44(11): 1428-1433.
17. Wang WC, Ware RE, Miller ST, Iyer RV, Casella JF, Minniti CP et al. A multicentre randomised controlled trial of hydroxyurea (hydroxycarbamide) in very young children with sickle cell anaemia. *Lancet* 2011; 377(9778): 1663-1672.
18. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (4): CD002202.
19. Estcourt LJ, Fortin PM, Trivella M, Hopewell S. Preoperative blood transfusions for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (4): CD003149.
20. Estcourt LJ, Fortin PM, Hopewell S, Trivella M, Wang WC. Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD003146.
21. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C et al. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med* 1998; 339(1): 5-11.
22. Ware RE, De Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet* 2017; 390(10091): 311-323.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) [online]. 19.10.2017 [Zugriff: 09.07.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1537/RL\\_Kinder\\_2017-10-19\\_iK-2018-03-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1537/RL_Kinder_2017-10-19_iK-2018-03-16.pdf).
24. Health Resources and Services Administration. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system [online]. [Zugriff: 03.07.2018]. URL: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/newborn-uniform-screening-panel.pdf>.
25. Streetly A, Sisodia R, Dick M, Latinovic R, Hounsell K, Dormandy E. Evaluation of newborn sickle cell screening programme in England: 2010-2016. *Arch Dis Child* 2018; 103(7): 648-653.
26. Thuret I, Sarles J, Merono F, Suzineau E, Collomb J, Lena-Russo D et al. Neonatal screening for sickle cell disease in France: evaluation of the selective process. *J Clin Pathol* 2010; 63(6): 548-551.

27. Manu Pereira M, Corrons JL. Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain. *J Clin Pathol* 2009; 62(1): 22-25.
28. Peters M, Fijnvandraat K, Van den Tweel XW, Garre FG, Giordano PC, Van Wouwe JP et al. One-third of the new paediatric patients with sickle cell disease in The Netherlands are immigrants and do not benefit from neonatal screening. *Arch Dis Child* 2010; 95(10): 822-825.
29. Gulbis B, Cotton F, Ferster A, Ketelslegers O, Dresse MF, Ronge-Collard E et al. Neonatal haemoglobinopathy screening in Belgium. *J Clin Pathol* 2009; 62(1): 49-52.
30. King L, Fraser R, Forbes M, Grindley M, Ali S, Reid M. Newborn sickle cell disease screening: the Jamaican experience (1995-2006). *J Med Screen* 2007; 14(3): 117-122.
31. Serjeant GR, Serjeant BE. Management of sickle cell disease: lessons from the Jamaican cohort study. *Blood Rev* 1993; 7(3): 137-145.
32. Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *BMJ* 1995; 311(7020): 1600-1602.
33. Serjeant BE, Forbes M, Williams LL, Serjeant GR. Screening cord bloods for detection of sickle cell disease in Jamaica. *Clin Chem* 1974; 20(6): 666-669.
34. Boemer F, Vanbellinghen JF, Bours V, Schoos R. Screening for sickle cell disease on dried blood: a new approach evaluated on 27,000 Belgian newborns. *J Med Screen* 2006; 13(3): 132-136.
35. Boemer F, Cornet Y, Libioulle C, Segers K, Bours V, Schoos R. 3-years experience review of neonatal screening for hemoglobin disorders using tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2011; 412(15-16): 1476-1479.
36. Colombatti R, Martella M, Cattaneo L, Viola G, Cappellari A, Bergamo C et al. Results of a multicenter universal newborn screening program for sickle cell disease in Italy: a call to action. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(5): e27657.
37. Grosse R, Lukacs Z, Cobos PN, Oyen F, Ehmen C, Muntau B et al. The prevalence of sickle cell disease and its implication for newborn screening in Germany (Hamburg metropolitan area). *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(1): 168-170.
38. Kunz JB, Awad S, Happich M, Muckenthaler L, Lindner M, Gramer G et al. Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening. *Ann Hematol* 2016; 95(3): 397-402.
39. Lin Z, Suzow JG, Fontaine JM, Naylor EW. A high throughput beta-globin genotyping method by multiplexed melting temperature analysis. *Mol Genet Metab* 2004; 81(3): 237-243.
40. Lobitz S, Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O. Incidence of sickle cell disease in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(8): 1051-1053.



41. Frömmel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S. Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 695828.
42. Lobitz S, Klein J, Brose A, Blankenstein O, Frömmel C. Newborn screening by tandem mass spectrometry confirms the high prevalence of sickle cell disease among German newborns. *Ann Hematol* 2018; 98(1): 47-53.
43. NHS sickle cell & thalassaemia screening programme: standards for the linked antenatal and newborn screening programme. London: NHS Sickle Cell and Thlassaemia Screening Programme Center; 2011.
44. Pass KA, Lane PA, Fernhoff PM, Hinton CF, Panny SR, Parks JS et al. US newborn screening system guidelines II: follow-up of children, diagnosis, management, and evaluation; statement of the Council of Regional Networks for Genetic Services (CORN). *J Pediatr* 2000; 137(4 Suppl): S1-S46.
45. Institute of Health Economics. Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosinemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease and severe combined immunodeficiency. Edmonton: IHE; 2016. URL: [https://www.ihe.ca/download/newborn\\_blood\\_spot\\_screening.pdf](https://www.ihe.ca/download/newborn_blood_spot_screening.pdf).
46. Bundesregierung. Gesetzentwurf der Bundesregierung: Entwurf eines Gesetzes über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG); Drucksache 16/10532 [online]. 13.10.2008 [Zugriff: 14.03.2019]. URL: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/105/1610532.pdf>.
47. Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman Johansson C et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol* 2018; 183(4): 648-660.
48. University Hospital Heidelberg. Sickle-cell disease registry of the GPOH (SichReg): study details [online]. 31.10.2017 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03327428>.
49. Nachsorgeklinik. Familienorientierte Rehabilitation [online]. [Zugriff: 20.06.2019]. URL: <https://www.familien-nachsorge.de/rehabilitationsangebote/familienorientierte-rehabilitation/>.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
51. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
52. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.

53. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
54. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
55. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA17-01] Steigerung der Effizienz der Studienselektion [online]. [Zugriff: 02.05.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga17-01-steigerung-der-effizienz-der-studienselektion.7847.html>.
57. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
58. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
59. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
60. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
61. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
62. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
63. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.
64. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
65. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
66. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.

67. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.
68. Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-based comparison of methods for meta-analysis of proportions and rates: AHRQ Publication no. 13(14)-EHC084-EF [online]. 11.2013 [Zugriff: 23.08.2018]. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0076998/pdf/PubMedHealth\\_PMH0076998.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0076998/pdf/PubMedHealth_PMH0076998.pdf).
69. Hayes RJ, Serjeant GR. Testing for the random occurrence of sickle cell disease in a study of 100 000 Jamaican newborns. *J Trop Med Hyg* 1990; 93(2): 127-132.
70. Lees CM, Davies S, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001913.
71. Queiro Verdes T. Neonatal screening of sickle cell anemia [Spanisch] [online]. 05.2013 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia-t201202anemia-falciformeDef.pdf>.
72. Ruano-Ravina A, Jato Diaz M. Neonatal screening of hemoglobinopathies [Spanisch] [online]. 10.2004 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/gal/Publicaciones/Docs/avalia-t/PDF7-66.pdf>.
73. Zeuner D, Ades AE, Karnon J, Brown J, Dezateux C, Anionwu EN. Antenatal and neonatal haemoglobinopathy screening in the UK: review and economic analysis. *Health Technol Assess* 1999; 3(11): i-v, 1-186.
74. World Health Organisation. Guidelines for the control of haemoglobin disorders [online]. 1994 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66665/WHO\\_HDP\\_HB\\_GL\\_94.1.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66665/WHO_HDP_HB_GL_94.1.pdf).
75. Bardakdjian-Michau J, Guilloud-Bataillie M, Maier-Redelsperger M, Elion J, Girot R, Feingold J et al. Decreased morbidity in homozygous sickle cell disease detected at birth. *Hemoglobin* 2002; 26(3): 211-217.
76. Le PQ, Ferster A, Dedeken L, Vermeylen C, Vanderfaeillie A, Rozen L et al. Neonatal screening improves sickle cell disease clinical outcome in Belgium. *J Med Screen* 2018; 25(2): 57-63.
77. Hustace T, Fleisher JM, Sanchez Varela AM, Podda A, Alvarez O. Increased prevalence of false positive hemoglobinopathy newborn screening in premature infants. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57(6): 1039-1043.
78. Nennstiel U, Genzel-Boroviczény O, Odenwald B, Ensenauer R, Rossi R, Hoffmann GF et al. Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien und Mukoviszidose [online]. 02.2019 [Zugriff: 05.07.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/024-012l\\_S2k\\_Neugeborenencreening\\_2019-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-012l_S2k_Neugeborenencreening_2019-04.pdf).

79. Grüters-Kieslich A, Lobitz S, Kohne E, Frömmel C, Cario H, Grosse R et al. Anlage zum Antrag der KBV auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen [online]. 23.01.2018 [Zugriff: 28.06.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5015/2018-05-17\\_Kinder-RL\\_Einleitung-Beratungsverfahren-Bewertung-Screening-Sichelzellerkrankung-bei-Neugeborenen\\_Antrag-Anlage.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5015/2018-05-17_Kinder-RL_Einleitung-Beratungsverfahren-Bewertung-Screening-Sichelzellerkrankung-bei-Neugeborenen_Antrag-Anlage.pdf).
80. Venturelli D, Lodi M, Palazzi G, Bergonzini G, Doretto G, Zini A et al. Sick cell disease in areas of immigration of high-risk populations: a low cost and reproducible method of screening in northern Italy. *Blood Transfus* 2014; 12(3): 346-351.
81. Fields ME, Hoyt-Drazen C, Abel R, Rodeghier MJ, Yarboi JM, Compas BE et al. A pilot study of parent education intervention improves early childhood development among toddlers with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(12): 2131-2138.
82. Hsu LL, Green NS, Donnell Ivy E, Neunert CE, Smaldone A, Johnson S et al. Community health workers as support for sickle cell care. *Am J Prev Med* 2016; 51(1 Suppl 1): S87-S98.
83. O'Connor S, Hanes D, Lindsey A, Weiss M, Petty L, Overcash J. Attitudes among healthcare providers and patients diagnosed with sickle cell disease. *Clin J Oncol Nurs* 2014; 18(6): 675-680.
84. Haywood C Jr, Tanabe P, Naik R, Beach MC, Lanzkron S. The impact of race and disease on sickle cell patient wait times in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2013; 31(4): 651-656.
85. Lorey F, Cunningham G, Shafer F, Lubin B, Vichinsky E. Universal screening for hemoglobinopathies using high-performance liquid chromatography: clinical results of 2.2 million screens. *Eur J Hum Genet* 1994; 2(4): 262-271.
86. Streetly A, Clarke M, Downing M, Farrar L, Foo Y, Hall K et al. Implementation of the newborn screening programme for sickle cell disease in England: results for 2003-2005. *J Med Screen* 2008; 15(1): 9-13.
87. Streetly A, Latinovic R, Hall K, Henthorn J. Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: screening results for 2005-7. *J Clin Pathol* 2009; 62(1): 26-30.
88. Eastman JW, Wong R, Liao CL, Morales DR. Automated HPLC screening of newborns for sickle cell anemia and other hemoglobinopathies. *Clin Chem* 1996; 42(5): 704-710.
89. Daniel Y, Henthorn J. Tandem mass spectrometry for sickle cell and thalassaemia newborn screening pilot study [online]. 21.01.2015 [Zugriff: 28.06.2019]. URL: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/488858/Tandem\\_Mass\\_Spectrometry\\_for\\_Sickle\\_Cell\\_and\\_Thalassaemia\\_Newborn\\_Screening\\_Pilot\\_Study\\_2015.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/488858/Tandem_Mass_Spectrometry_for_Sickle_Cell_and_Thalassaemia_Newborn_Screening_Pilot_Study_2015.pdf).

90. Daniel YA, Henthorn J. Newborn screening for sickling and other haemoglobin disorders using tandem mass spectrometry: a pilot study of methodology in laboratories in England. *J Med Screen* 2016; 23(4): 175-178.
91. GOV.UK. Research and analysis: sickle cell and thalassaemia screening; data trends and performance analysis [online]. 06.2018 [Zugriff: 28.06.2019]. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/sickle-cell-and-thalassaemia-screening-data-trends-and-performance-analysis>.
92. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
93. Corrao S, Colomba D, Argano C, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Optimized search strategy for detecting scientifically strong studies on treatment through PubMed. *Intern Emerg Med* 2012; 7(3): 283-287.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

#### A6.1.1 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

King L, Fraser R, Forbes M, Grindley M, Ali S, Reid M. Newborn sickle cell disease screening: the Jamaican experience (1995-2006). *J Med Screen* 2007; 14(3): 117-122.

#### A6.1.2 Studien zur diagnostischen Güte

Boemer F, Cornet Y, Libiouille C, Segers K, Bours V, Schoos R. 3-years experience review of neonatal screening for hemoglobin disorders using tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2011; 412(15-16): 1476-1479.

Boemer F, Vanbellinghen JF, Bours V, Schoos R. Screening for sickle cell disease on dried blood: a new approach evaluated on 27,000 Belgian newborns. *J Med Screen* 2006; 13(3): 132-136.

Colombatti R, Martella M, Cattaneo L, Viola G, Cappellari A, Bergamo C et al. Results of a multicenter universal newborn screening program for sickle cell disease in Italy: a call to action. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66(5): e27657.

Frömmel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S. Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 695828.

Grosse R, Lukacs Z, Cobos PN, Oyen F, Ehmen C, Muntau B et al. The prevalence of sickle cell disease and its implication for newborn screening in Germany (Hamburg metropolitan area). *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(1): 168-170.

Kunz JB, Awad S, Happich M, Muckenthaler L, Lindner M, Gramer G et al. Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening. *Ann Hematol* 2016; 95(3): 397-402.

Lin Z, Suzow JG, Fontaine JM, Naylor EW. A high throughput beta-globin genotyping method by multiplexed melting temperature analysis. *Mol Genet Metab* 2004; 81(3): 237-243.

Lobitz S, Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O. Incidence of sickle cell disease in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany. *Eur J Hum Genet* 2014; 22(8): 1051-1053.

Lobitz S, Klein J, Brose A, Blankenstein O, Frommel C. Newborn screening by tandem mass spectrometry confirms the high prevalence of sickle cell disease among German newborns. *Ann Hematol* 2018; 98(1): 47-53.

## **A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

### **A6.2.1 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette**

1. Institute of Health Economics. Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosinemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease and severe combined immunodeficiency. Edmonton: IHE; 2016. URL: [https://www.ihe.ca/download/newborn\\_blood\\_spot\\_screening.pdf](https://www.ihe.ca/download/newborn_blood_spot_screening.pdf).
2. Lees CM, Davies S, Dezateux C. Neonatal screening for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001913.
3. Queiro Verdes T. Neonatal screening of sickle cell anemia [Spanisch] [online]. 05.2013 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://www.sergas.es/Docs/Avalia-t/avalia-t201202anemia-falciformeDef.pdf>.
4. Ruano-Ravina A, Jato Diaz M. Neonatal screening of hemoglobinopathies [Spanisch] [online]. 10.2004 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://extranet.sergas.es/catpb/Docs/gal/Publicaciones/Docs/avalia-t/PDF7-66.pdf>.

### **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen**

#### **A6.3.1 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette**

##### **Nicht E1**

1. Hassell KL. Population estimates of sickle cell disease in the U.S. Am J Prev Med 2010; 38(4 Suppl): S512-S521.
2. Jain D, Arjunan A, Sarathi V, Jain H, Bhandarwar A, Vuga M et al. Clinical events in a large prospective cohort of children with sickle cell disease in Nagpur, India: evidence against a milder clinical phenotype in India. Pediatr Blood Cancer 2016; 63(10): 1814-1821.
3. Lutcher CL, Huisman TH, Dorsey WM, Mayson S, Ludvigsen B, Smith AT. The role of a sickle cell center in comprehensive screening and counseling for sickle cell and related disorders. South Med J 1974; 67(3): 259-264.
4. Meloni T, Gallisai D, Dore A, Forteleoni G, Mela G. Neonatal screening for hemoglobinopathy in North Sardinia. Eur J Pediatr 1981; 137(2): 195-196.
5. Miller JM, Davis DC. Experience of a sickle cell screening program in Baltimore. J Natl Med Assoc 1979; 71(9): 839-841.
6. Paulukonis ST, Harris WT, Coates TD, Neumayr L, Treadwell M, Vichinsky E et al. Population based surveillance in sickle cell disease: methods, findings and implications from the California registry and surveillance system in hemoglobinopathies project (RuSH). Pediatr Blood Cancer 2014; 61(12): 2271-2276.

##### **Nicht E2**

1. Arduini GAO, Rodrigues LP, Trovo de Marqui AB. Mortality by sickle cell disease in Brazil. Rev Bras Hematol Hemoter 2017; 39(1): 52-56.

2. Grannum D, Lashley PM. The morbidity pattern of children with sickle cell disorders admitted to the Queen Elizabeth Hospital, Barbados (2009-2013). *Trop Doct* 2018; 48(1): 11-16.
3. Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. *Am J Prev Med* 2011; 41(6 Suppl 4): S398-S405.
4. Hardie R, King L, Fraser R, Reid M. Prevalence of pneumococcal polysaccharide vaccine administration and incidence of invasive pneumococcal disease in children in Jamaica aged over 4 years with sickle cell disease diagnosed by newborn screening. *Ann Trop Paediatr* 2009; 29(3): 197-202.
5. Hayeems RZ, Bytautas JP, Miller FA. A systematic review of the effects of disclosing carrier results generated through newborn screening. *J Genet Couns* 2008; 17(6): 538-549.
6. Kavanagh PL, Sprinz PG, Vinci SR, Bauchner H, Wang CJ. Management of children with sickle cell disease: a comprehensive review of the literature. *Pediatrics* 2011; 128(6): e1552-e1574.
7. Leao LL, Aguiar MJ. Newborn screening: what pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(4 Suppl): S80-S90.
8. Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *BMJ* 1995; 311: 1600.
9. Lieberman L, Kirby M, Ozolins L, Mosko J, Friedman J. Initial presentation of unscreened children with sickle cell disease: the Toronto experience. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53(3): 397-400.
10. Macharia AW, Mochamah G, Uyoga S, Ndila CM, Nyutu G, Makale J et al. The clinical epidemiology of sickle cell anemia in Africa. *Am J Hematol* 2018; 93(3): 363-370.
11. Milne RI. Assessment of care of children with sickle cell disease: implications for neonatal screening programmes. *BMJ* 1990; 300(6721): 371-374.
12. O'Leary JD, Odame I, Pehora C, Chakraborty P, Crawford MW. Effectiveness of preoperative screening for sickle cell disease in a population with a newborn screening program: a cohort study. *Can J Anaesth* 2013; 60(1): 54-59.
13. Serjeant GR, Chin N, Asnani MR, Serjeant BE, Mason KP, Hambleton IR et al. Causes of death and early life determinants of survival in homozygous sickle cell disease: the Jamaican cohort study from birth. *PLoS One* 2018; 13(3): e0192710.
14. Streetly A, Grant C, Bickler G, Eldridge P, Bird S, Griffiths W. Variation in coverage by ethnic group of neonatal (Guthrie) screening programme in south London. *BMJ* 1994; 309(6951): 372-374.



15. Suijker MH, Roovers EA, Fijnvandraat CJ, Dors N, Rodrigues Pereira R, Giordano PC et al. Haemoglobinopathy in the 21st century: incidence, diagnosis and heel prick screening [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2014; 158(33): a7365.
16. Wastnedge E, Waters D, Patel S, Morrison K, Goh MY, Adeloje D et al. The global burden of sickle cell disease in children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2018; 8(2): 021103.
17. Wong HB, Kham S. Screening for haemoglobinopathies/thalassaemia utilising haematologic indices. *J Singapore Paediatr Soc* 1984; 26(3-4): 170-175.
18. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA* 2014; 312(10): 1033-1048.
19. Zanette AM, Goncalves Mde S, Bahia RC, Nogueira LV, Arruda SM. Sickle cell anemia: delayed diagnosis in Bahia, Brazil: a largely Afro-descendant population. *Ethn Dis* 2011; 21(2): 243-247.

### **Nicht E3**

1. Update: newborn screening for sickle cell disease: California, Illinois, and New York, 1998. *JAMA* 2000; 284(11): 1373-1374.
2. Bardakdjian-Michau J, Bahuau M, Hurtrel D, Godart C, Riou J, Mathis M et al. Neonatal screening for sickle cell disease in France. *J Clin Pathol* 2009; 62(1): 31-33.
3. Bardakdjian-Michau J, Guilloud-Bataillie M, Maier-Redelsperger M, Elion J, Girot R, Feingold J et al. Decreased morbidity in homozygous sickle cell disease detected at birth. *Hemoglobin* 2002; 26(3): 211-217.
4. Brown AK, Miller ST, Agatista P. Care of infants with sickle cell disease: the ultimate objective of newborn screening; care of infants with sickle cell disease. *Pediatrics* 1989; 83(5): 897-900.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Update: newborn screening for sickle cell disease; California, Illinois, and New York, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49(32): 729-731.
6. Diaz-Barrios V. New York's experience. *Pediatrics* 1989; 83(5): 872-875.
7. Ebomoyi W, Cherry FF. Prospective evaluation of targeted filter paper screening for sickle cell disease: effectiveness and follow through. *Int J Med Eng Inform* 2010; 2(4): 376-388.
8. Eller R, Da Silva DB. Evaluation of a neonatal screening program for sickle-cell disease. *J Pediatr (Rio J)* 2016; 92(4): 409-413.
9. Galacteros F. Neonatal screening for sickle cell anemia in metropolitan France. For the group for neonatal screening of sickle cell anemia of the French Association for Screening and Prevention of Infant Handicaps (AFDPHE) [Französisch]. *Pathol Biol (Paris)* 1999; 47(1): 13-18.

10. Gaston M, Smith J, Gallagher D, Flournoy-Gill Z, West S, Bellevue R et al. Recruitment in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD). *Control Clin Trials* 1987; 8(4 Suppl): 131S-140S.
11. Gill FM, Brown A, Gallagher D, Diamond S, Goins E, Grover R et al. Newborn experience in the cooperative study of sickle cell disease. *Pediatrics* 1989; 83(5): 827-829.
12. Githens JH, Lane PA, McCurdy RS, Houston ML, McKinna JD, Cole DM. Newborn screening for hemoglobinopathies in Colorado: the first 10 years. *Am J Dis Child* 1990; 144(4): 466-470.
13. Grover R. Program effects on decreasing morbidity and mortality: newborn screening in New York City. *Pediatrics* 1989; 83(5): 819-822.
14. Hayes RJ, Serjeant GR. Testing for the random occurrence of sickle cell disease in a study of 100,000 Jamaican newborns. *J Trop Med Hyg* 1990; 93(2): 127-132.
15. King LG, Bortolusso-Ali S, Cunningham-Myrie CA, Reid ME. Impact of a comprehensive sickle cell center on early childhood mortality in a developing country: the Jamaican experience. *J Pediatr* 2015; 167(3): 702-705.e701.
16. Law AS, Craven EM, Sarafidis EH. Screening of newborns for hemoglobinopathies: results in 5,484 patients. *Del Med J* 1985; 57(3): 161-164.
17. Le PQ, Ferster A, Cotton F, Vertongen F, Vermylen C, Vanderfaeillie A et al. Sickle cell disease from Africa to Belgium, from neonatal screening to clinical management. *Med Trop (Mars)* 2010; 70(5-6): 467-470.
18. Le PQ, Ferster A, Dedeken L, Vermylen C, Vanderfaeillie A, Rozen L et al. Neonatal screening improves sickle cell disease clinical outcome in Belgium. *J Med Screen* 2018; 25(2): 57-63.
19. Lerner NB, Platania BL, LaBella S. Newborn sickle cell screening in a region of Western New York State. *J Pediatr* 2009; 154(1): 121-125.
20. Lobel JS, Cameron BF, Johnson E, Smith D. The value of screening umbilical cord blood for hemoglobinopathy. *Ohio State Med J* 1984; 80(2): 140-142.
21. Lobel JS, Cameron BF, Johnson E, Smith D, Kalinyak K. Value of screening umbilical cord blood for hemoglobinopathy. *Pediatrics* 1989; 83(5): 823-826.
22. Lobo CL, Ballas SK, Domingos AC, Moura PG, Do Nascimento EM, Cardoso GP et al. Newborn screening program for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(1): 34-39.
23. Mack AK. Florida's experience with newborn screening. *Pediatrics* 1989; 83(5): 861-863.
24. Mason K, Gibson F, Gardner R, Warren L, Fisher C, Higgs D et al. Newborn screening for sickle cell disease: Jamaican experience. *West Indian Med J* 2015; 65(1): 18-26.

25. McGann PT, Ferris MG, Ramamurthy U, Santos B, De Oliveira V, Bernardino L et al. A prospective newborn screening and treatment program for sickle cell anemia in Luanda, Angola. *Am J Hematol* 2013; 88(12): 984-989.
26. Nussbaum RL, Powell C, Graham HL, Caskey CT, Fernbach DJ. Newborn screening for sickling hemoglobinopathies: Houston, 1976 to 1980. *Am J Dis Child* 1984; 138(1): 44-48.
27. Perrine RP, John P, Pembrey M, Perrine S. Sickle cell disease in Saudi Arabs in early childhood. *Arch Dis Child* 1981; 56(3): 187-192.
28. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. *Blood* 2004; 103(11): 4023-4027.
29. Ralston KK, Kmetz DR, Keeling MM, Queenan JT. Screening for major hemoglobinopathies in newborn Blacks. *J Ky Med Assoc* 1981; 79(10): 649-651.
30. Sabarense AP, Lima GO, Silva LM, Viana MB. Survival of children with sickle cell disease in the comprehensive newborn screening programme in Minas Gerais, Brazil. *Paediatr Int Child Health* 2015; 35(4): 329-332.
31. Sabarense AP, Lima GO, Silva LM, Viana MB. Characterization of mortality in children with sickle cell disease diagnosed through the Newborn Screening Program. *J Pediatr (Rio J)* 2015; 91(3): 242-247.
32. Saint-Martin C, Romana M, Bibrac A, Brudey K, Tarer V, Divialle-Doumndo L et al. Universal newborn screening for haemoglobinopathies in Guadeloupe (French West Indies): a 27-year experience. *J Med Screen* 2013; 20(4): 177-182.
33. Serjeant GR, Serjeant BE. Management of sickle cell disease: lessons from the Jamaican cohort study. *Blood Rev* 1993; 7(3): 137-145.
34. Serjeant GR, Serjeant BE, Mason KP, Happich M, Kulozik AE. Beta-thalassemia mutations in Jamaica: geographic variation in small communities. *Hemoglobin* 2018; 42(5-6): 294-296.
35. Shafer FE, Lorey F, Cunningham GC, Klumpp C, Vichinsky E, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: 4 years of experience from California's newborn screening program. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18(1): 36-41.
36. Soares LF, Rocha OA, De Oliveira EH, Vieira JF. Neonatal screening in the state of Piauí: an urgent need; a study on the prevalence of sickle cell disease in newborns. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012; 34(5): 392-393.
37. Sommet J, Alberti C, Couque N, Verlhac S, Haouari Z, Mohamed D et al. Clinical and haematological risk factors for cerebral macrovasculopathy in a sickle cell disease newborn cohort: a prospective study. *Br J Haematol* 2016; 172(6): 966-977.
38. Sprinz P, Lemke K, Padbury J, Farrow C. Newborn screening for hemoglobinopathies in Rhode Island, 2017. *R I Med* 2018; 101(7): 17-20.

39. Streetly A, Clarke M, Downing M, Farrar L, Foo Y, Hall K et al. Implementation of the newborn screening programme for sickle cell disease in England: results for 2003-2005. *J Med Screen* 2008; 15(1): 9-13.
40. Streetly A, Latinovic R, Hall K, Henthorn J. Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: screening results for 2005-7. *J Clin Pathol* 2009; 62(1): 26-30.
41. Streetly A, Sisodia R, Dick M, Latinovic R, Hounsell K, Dormandy E. Evaluation of newborn sickle cell screening programme in England: 2010-2016. *Arch Dis Child* 2018; 103(7): 648-653.
42. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, Wilkey O, Evans J, Newell H et al. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica* 2007; 92(7): 905-912.
43. Therrell BL Jr, Lloyd-Puryear MA, Eckman JR, Mann MY. Newborn screening for sickle cell diseases in the United States: a review of data spanning 2 decades. *Semin Perinatol* 2015; 39(3): 238-251.
44. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics* 1988; 81(6): 749-755.
45. Wang WC. Newborn hemoglobinopathy screening in Tennessee: current status. *J Tenn Med Assoc* 1989; 82: 473-476.
46. Wang Y, Liu G, Caggana M, Kennedy J, Zimmerman R, Oyeku SO et al. Mortality of New York children with sickle cell disease identified through newborn screening. *Genet Med* 2015; 17(6): 452-459.
47. West R, Ashcraft P, Becton D. Newborn screening for hemoglobinopathies in Arkansas: first two years' experience. *J Ark Med Soc* 1992; 88(8): 382-386.

#### **Nicht E4**

1. Gibbons C, Geoghegan R, Conroy H, Lippacott S, O'Brien D, Lynam P et al. Sickle cell disease: time for a targeted neonatal screening programme. *Ir Med J* 2015; 108(2): 43-45.

#### **Nicht E5**

1. Panel cites treatment success as impetus for hemoglobinopathy screening of newborns. *Clin Pharm* 1987; 6: 511.
2. Consensus development summaries: newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *Conn Med* 1987; 51: 459-463.
3. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *JAMA* 1987; 258(9): 1205-1209.
4. Screening checks newborns for galactosemia, hemoglobinopathy. *J Okla State Med Assoc* 1991; 84(3): 124-125.

5. Sickle cell disease: guideline overview. *J Natl Med Assoc* 1993; 85(8): 581-583.
6. Sickle cell disease: comprehensive screening and management in newborns and infants. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin* 1993; (6): 1-13.
7. Mortality among children with sickle cell disease identified by newborn screening during 1990-1994: California, Illinois, and New York. *JAMA* 1998; 279(14): 1059-1060.
8. Correction: neonatal screening for sickle cell disease in France (*J Clin Pathol* 2008;62:31-3). *J Clin Pathol* 2009; 62(9): 864.
9. Abildgaard CF, Winston C. Newborn hemoglobinopathy screening. *West J Med* 1990; 153(6): 651.
10. Alexander-Reindorf C. Reduction of the infant mortality rate in the West Indies. *J Natl Med Assoc* 2008; 100(12): 1482.
11. Almeida AM, Henthorn JS, Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in an English Health Region. *Br J Haematol* 2001; 112(1): 32-35.
12. Amid A, Odame I. Improving outcomes in children with sickle cell disease: treatment considerations and strategies. *Paediatr Drugs* 2014; 16(4): 255-266.
13. Anglin S. Screen test for all. *Nurs Stand* 2006; 20(47): 28-29.
14. Anglin S. Sickle cell and thalassaemia screening: early care. *Pract Midwife* 2007; 10(9): 22-25.
15. Anionwu EN. Sickle cell disease: screening and counselling in the antenatal and neonatal period: part 2. *Midwife Health Visit Community Nurse* 1983; 19: 440-443.
16. Anionwu EN. Sickle cell disease: screening and counselling in the antenatal and neonatal period: part I. *Midwife Health Visit Community Nurse* 1983; 19: 402-406.
17. Armbruster DA. Neonatal hemoglobinopathy screening. *Lab Med* 1990; 21(12): 815-822.
18. Ballas SK, Park D, Shafer FE, Lorey F. Newborn screening for sickle cell disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18(4): 418.
19. Berg AO. Sickle cell disease: screening, diagnosis, management, and counseling in newborns and infants. *J Am Board Fam Pract* 1994; 7(2): 134-140.
20. Brosco JP, Grosse SD, Ross LF. Universal state newborn screening programs can reduce health disparities. *JAMA Pediatrics* 2015; 169(1): 7-8.
21. Brozovic M, Anionwu E. Sickle cell disease in Britain. *J Clin Pathol* 1984; 37(12): 1321-1326.
22. Buchanan GR. Sickle cell disease: Recent advances. *Curr Probl Pediatr* 1993; 23(6): 219-229.
23. Cassetta RA. Sickle cell guidelines stress screening. *Am Nurse* 1993; 25(6): 9.

24. Castilla-Rodriguez I, Cela E, Vallejo-Torres L, Valcarcel-Nazco C, Dulin E, Espada M et al. Cost-effectiveness analysis of newborn screening for sickle-cell disease in Spain. *Expert Opin Orphan D* 2016; 4(6): 567-575.
25. Cavazzana M, Stanislas A, Remus C, Duwez P, Renoult J, Cretet J et al. Evidence for the widespread use of neonatal screening for sickle cell disease [Französisch]. *Med Sci (Paris)* 2018; 34(4): 309-311.
26. Cela E, Bellon JM, De la Cruz M, Belendez C, Berruenco R, Ruiz A et al. National registry of hemoglobinopathies in Spain (REPHem). *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64(7): e26322.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Mortality among children with sickle cell disease identified by newborn screening during 1990-1994: California, Illinois, and New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47(9): 169-172.
28. Chapman CS. Neonatal screening for haemoglobinopathies. *Clin Lab Haematol* 1999; 21(4): 229-234.
29. Chaturvedi S, DeBaun MR. Evolution of sickle cell disease from a life-threatening disease of children to a chronic disease of adults: the last 40 years. *Am J Hematol* 2016; 91(1): 5-14.
30. Cope A, Darbyshire PJ. Sickle cell disease, update on management. *Paediatr Child Health (Oxford)* 2013; 23(11): 480-485. 480.
31. Davies SC, Cronin E, Gill M, Greengross P, Hickman M, Normand C. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review with supplementary research. *Health Technol Assess* 2000; 4(3): i-v, 1-99.
32. Davies SC, Oni L. Sickle cell disease screening programs: integration into managed care. *Dis Manag Health Out* 2001; 9(6): 295-304.
33. De Montalembert M. Management of children with sickle cell anemia: a collaborative work [Französisch]. *Arch Pediatr* 2002; 9(11): 1195-1201.
34. Earles A. Nursing perspective. *Pediatrics* 1989; 83(5): 901-902.
35. Ebomoyi EW. Neonatal screening for sickle cell disease, caveats about potential cure with innovative medical technology and the relevant evidence-based health education. *Int J Med Eng Inform* 2013; 5(1): 46-59.
36. Eckman JR, Kinney TR, Harris MS. Newborn screening for hemoglobinopathies: facilitation by a TASC force. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 565: 376-378.
37. Emodi I. In the absence of neonatal screening facilities for sickle cell anaemia. *Ann Trop Paediatr* 2000; 20(1): 77-78.
38. Epps RP. Perspective from the National Medical Association. *Pediatrics* 1989; 83(5): 911.
39. Erbe RW. Issues in newborn genetic screening. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1981; 17(1): 167-179.

40. Erickson S, Smith JC. The Tennessee Newborn Hemoglobinopathy Screening Program. *J Tenn Med Assoc* 1987; 80(4): 223-224.
41. Francis YF. Screening and genetic counseling programs for sickle cell trait and sickle cell anemia. *J Am Med Wom Assoc* 1974; 29(9): 406-410.
42. Frempong T, Pearson HA. Newborn screening coupled with comprehensive follow-up reduced early mortality of sickle cell disease in Connecticut. *Conn Med* 2007; 71(1): 9-12.
43. Garrick MD, Dembure P, Guthrie R. Sickle-cell anemia and other hemoglobinopathies: procedures and strategy for screening employing spots of blood on filter paper as specimens. *N Engl J Med* 1973; 288(24): 1265-1268.
44. Gessner BD, Teutsch SM, Shaffer PA. A cost-effectiveness evaluation of newborn hemoglobinopathy screening from the perspective of state health care systems. *Early Hum Dev* 1996; 45(3): 257-275.
45. Gima AS. Sickle cell screening: considerations in approaching the population at risk. *J Natl Med Assoc* 1975; 67(6): 450-454.
46. Giordano P, Poland D, Harteveld K. Neonatal screening for hemoglobinopathy [Niederländisch]. *Huisarts Wet* 2011; 54(6): 343.
47. Giorgio AJ, Boggs DR. Large scale screening for hemoglobinopathies, utilizing electrophoresis. *Am J Public Health* 1974; 64(10): 993-995.
48. Githens JH. Sickle cell screening. *Rocky Mt Med J* 1979; 76(1): 21-25.
49. Glader BE. Screening for anemia and erythrocyte disorders in children. *Pediatrics* 1986; 78(2): 368-369.
50. Goldman DW. Screening newborns for hemoglobinopathies. *JAMA* 1988; 259(2): 219.
51. Gross T. Newborn screening for sickle cell disease. *Pediatrics* 1989; 83(4): 629-631.
52. Grossman LK. On newborn sickle cell screening in NYC. *Am J Public Health* 1983; 73(10): 1216-1217.
53. Guthrie R. Techniques and efficacy of screening: newborn screening. *Pediatrics* 1989; 83(5): 836-838.
54. Harris MS, Eckman JR. Approaches to screening: Georgia's experience with newborn screening; 1981 to 1985. *Pediatrics* 1989; 83(5): 858-860.
55. Henry DD. Public presentations: parental perspective. *Pediatrics* 1989; 83(5): 910.
56. Henthorn JS, Almeida AM, Davies SC. Neonatal screening for sickle cell disorders. *Br J Haematol* 2004; 124(3): 259-263.
57. Hernandez S. Social work perspective. *Pediatrics* 1989; 83(5): 903-905.
58. Holtzman NA. Perspective from the American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 1989; 83(5): 913-914.

59. Holtzman NA, Leonard CO, Farfel MR. Issues in antenatal and neonatal screening and surveillance for hereditary and congenital disorders. *Annu Rev Public Health* 1981; 2: 219-251.
60. Hurst D. Northern California's experience. *Pediatrics* 1989; 83(5): 868-871.
61. Jinks DC, Vanderford M, Fielding Hejtmancik J, McCabe ERB. Molecular genetic approach to newborn screening for sickle cell disease. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 565(1): 434.
62. Kaback MM. Population screening for genetic disorders in California. *UCLA Forum Med Sci* 1978; 20: 207-219.
63. Karnon J, Zeuner D, Ades AE, Efimba W, Brown J, Yardumian A. The effects of neonatal screening for sickle cell disorders on lifetime treatment costs and early deaths avoided: a modelling approach. *J Public Health Med* 2000; 22(4): 500-511.
64. Kinney TR, Sawtschenko M, Whorton M, Shearin J, Stine C, Hofman L et al. Techniques' comparison and report of the North Carolina experience. *Pediatrics* 1989; 83(5): 843-848.
65. Kmietowicz Z. Screening for sickle cell disease and thalassaemia saving lives. *BMJ* 2004; 329: 69.
66. Kolata G. Panel urges newborn sickle cell screening. *Science* 1987; 236(4799): 259-260.
67. Kuznik A, Habib AG, Munube D, Lamorde M. Newborn screening and prophylactic interventions for sickle cell disease in 47 countries in sub-Saharan Africa: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Serv Res* 2016; 16: 304.
68. Lane PA, Eckman JR, Tsevat J, Wong JB, Pauker SG, Steinberg MH. Cost-effectiveness of neonatal screening for sickle cell disease: editorial correspondence. *J Pediatr* 1992; 120(1): 162-163.
69. Leary WE. Screening of all newborns urged for sickle-cell disease. *New York Times* 1993: c11.
70. Lee E. Sickle cell anemia. *Office and Emergency Pediatrics* 2000; 13(1): 14-20.
71. Lima ARG, Ribeiro VS, Nicolau DI. Trends in mortality and hospital admissions of sickle cell disease patients before and after the newborn screening program in Maranhao, Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015; 37(1): 12-16.
72. Lin K, Barton MB. Screening for hemoglobinopathies in newborns: reaffirmation update for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 09.2007 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: <https://www.ahrq.gov/downloads/pub/prevent/pdfser/Sicklecelles.pdf>.
73. Lin KW. Screening for sickle cell disease in newborns. *Am Fam Physician* 2009; 79(6): 507-508.
74. Long SS. High cost effectiveness of newborn screening for sickle cell disease in resource-limited Angola. *J Pediatr* 2015; 167(6): 1179-1182.



75. Makani J, Soka D, Rwezaula S, Krag M, Mghamba J, Ramaiya K et al. Health policy for sickle cell disease in Africa: experience from Tanzania on interventions to reduce under-five mortality. *Trop Med Int Health* 2015; 20(2): 184-187.
76. Manu Pereira M, Corrons JL. Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain. *J Clin Pathol* 2009; 62(1): 22-25.
77. McGann PT. Improving survival for children with sickle cell disease: newborn screening is only the first step. *Paediatr Int Child Health* 2015; 35(4): 285-286.
78. McGann PT, Grosse SD, Santos B, De Oliveira V, Bernardino L, Kassebaum NJ et al. A cost-effectiveness analysis of a pilot neonatal screening program for sickle cell anemia in the Republic of Angola. *J Pediatr* 2015; 167(6): 1314-1319.
79. McGann PT, Nero AC, Ware RE. Current management of sickle cell anemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3(8): a011817.
80. Meschino WS, Gibbons CA, Allanson J, Blaine SM, Cremin C, Dorman H et al. Genetics: newborn screening for sickle cell anemia. *Can Fam Physician* 2009; 55(10): 1001.
81. Moreira RM, Estevao Ida F, Melo DG. Critical analysis of the neonatal screening program for hemoglobinopathies. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011; 33(4): 318-320.
82. Motulsky AG. Screening for sickle cell hemoglobinopathy and thalassemia. *Isr J Med Sci* 1973; 9(9): 1341-1349.
83. National Institutes of Health. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement* 1987; 6(9): 1-22.
84. Natowicz M. Newborn screening: setting evidence-based policy for protection. *N Engl J Med* 2005; 353(9): 867-870.
85. Naylor EW. Recent developments in neonatal screening. *Semin Perinatol* 1985; 9(3): 232-249.
86. Noguera NI, Bragos IM, Morisoli L, Milani AC. Screening for hemoglobinopathies in neonates in Argentina. *Haematologica* 1999; 84(5): 468-470.
87. North AF. Screening in child health care: where are we now and where are we going? *Pediatrics* 1974; 54(5): 631-640.
88. O'Brien RT. Perspectives in sickle cell disease screening. *South Med J* 1974; 67(11): 1269-1271.
89. Ohene-Frempong K. Selected testing of newborns for sickle cell disease. *Pediatrics* 1989; 83(5): 879-880.
90. Oni L. A sickle cell milestone. *Br J Nurs* 2009; 18(14): 842.
91. Pai GS, Houser PM. Neonatal screening for sickling hemoglobinopathies in South Carolina: can the promise be fulfilled? *J S C Med Assoc* 1987; 83: 243-245.

92. Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA. Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr* 2000; 136(2): 201-208.
93. Parkhurst J. Newborn metabolic disorder screening program: sickle cell disease and other hemoglobinopathies. *J Okla State Med Assoc* 1997; 90(6): 256-257.
94. Patel J, Serjeant GR. Newborn screening for sickle cell disease in India: the need for defining optimal clinical care. *Indian J Pediatr* 2014; 81(3): 229-230.
95. Pearson HA. A neonatal program for sickle cell anemia. *Adv Pediatr* 1986; 33: 381-400.
96. Pearson HA, O'Brien RT. Sickle cell testing programs. *J Pediatr* 1972; 81(6): 1201-1204.
97. Pearson HA, O'Brien RT. Sickle cell screening in newborns. *Am J Dis Child* 1976; 130(8): 799.
98. Pearson HA, O'Brien RT, McIntosh S, Aspnes GT, Yang MM. Routine screening of umbilical cord blood for sickle cell diseases. *JAMA* 1974; 227(4): 420-421.
99. Pegelow CH, Pitel P, Judisch J, Randall-David E, Siderits P, Ausbon W. Screening newborn infants for sickle hemoglobin. *J Fla Med Assoc* 1988; 75(10): 670-675.
100. Peters C, Miller J, Abel SL, McMillan SK, Getchell JP, Giller RH et al. Iowa newborn hemoglobinopathy screening and comprehensive care: a model for rural states. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18(4): 416-418.
101. Piety NZ, Shevkoplyas SS. Paper-based diagnostics: rethinking conventional sickle cell screening to improve access to high-quality health care in resource-limited settings. *IEEE Pulse* 2017; 8(3): 42-46.
102. Prabhakar H, Haywood C Jr, Molokie R. Sickle cell disease in the United States: looking back and forward at 100 years of progress in management and survival. *Am J Hematol* 2010; 85(5): 346-353.
103. Quinn CT. Sickle cell disease in childhood: from newborn screening through transition to adult medical care. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60(6): 1363-1381.
104. Robitaille N, Delvin EE, Hume HA. Newborn screening for sickle cell disease: a 1988-2003 Quebec experience. *Paediatr Child Health* 2006; 11(4): 223-227.
105. Rowley PT. Newborn screening for sickle-cell disease. Benefits and burdens. *N Y State J Med* 1978; 78: 42-44.
106. Rowley PT. Newborn screening for hemoglobinopathies. *Semin Perinatol* 1990; 14(6): 483-487.
107. Rutkow IM, Lipton JM. Some negative aspects of state health departments' policies related to screening for sickle cell anemia. *Am J Public Health* 1974; 64: 217-221.
108. Schulte Strathaus R. Neugeborenen-Screening bei Sichelzellanämie gefordert. *Med Monatsschr Pharm* 2016; 39(4): 175.

109. Scott RB. Screening newborn infants for sickle cell disease: participation of comprehensive centers for sickle cell disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988; 10(1): 3-4.
110. Scott RB. Survey of comprehensive centers for sickle cell disease. *Pediatrics* 1989; 83(5): 908-909.
111. Scott RB, Castro O. Screening for sickle cell hemoglobinopathies. *JAMA* 1979; 241(11): 1145-1147.
112. Scott RB, Harrison DL. Screening of the umbilical cord blood for sickle cell disease: utilization and implementation. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1982; 4(2): 202-205.
113. Serjeant BE, Forbes M, Williams LL, Serjeant GR. Screening cord bloods for detection of sickle cell disease in Jamaica. *Clin Chem* 1974; 20(6): 666-669.
114. Serjeant G, Serjeant B. Neonatal screening for sickle hemoglobin. *Am J Clin Pathol* 1979; 72(2): 251.
115. Serjeant GR. Screening for sickle-cell disease in Brazil. *Lancet* 2000; 356(9224): 168-169.
116. Shahidi NT. Newborn screening for sickle cell disease and other abnormal hemoglobins. *Wis Med J* 1988; 87(6): 21-22.
117. Shook LM, Ware RE. Sickle cell screening in Europe: the time has come. *Br J Haematol* 2018; 183(4): 534-535.
118. Smith JA, Kinney TR. Sickle cell disease: screening and management in newborns and infants. *Am Fam Physician* 1993; 48(1): 95-102.
119. Sprinkle RH, Hynes DM, Konrad TR. Is universal neonatal hemoglobinopathy screening cost-effective? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 461-469.
120. Stuart J. Management of sickle-cell disease. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)* 1974; 8: 26-31.
121. Tewari S, Rees D. Morbidity pattern of sickle cell disease in India: a single centre perspective. *Indian J Med Res* 2013; 138(3): 288-290.
122. Therrell BL Jr, Simmank JL, Wilborn M. Experiences with sickle hemoglobin testing in the Texas Newborn Screening Program. *Pediatrics* 1989; 83(5): 864-867.
123. Thomas R, Holbrook T. Sickle cell disease: ways to reduce morbidity and mortality. *Postgrad Med* 1987; 81(5): 265-8, 273-80.
124. Tsevat J, Wong JB, Pauker SG, Steinberg MH. Neonatal screening for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr* 1991; 118(4 Pt 1): 546-554.
125. Tubman VN, Field JJ. Sickle solubility test to screen for sickle cell trait: what's the harm? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015(1): 433-435.
126. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for sickle cell disease in newborns: recommendation statement. *Am Fam Physician* 2008; 77(9): 1300-1302.

127. U.S. Public Health Service. Newborn screenin. Am Fam Physician 1994; 50(2): 354-358.
128. Venable V. Should screening for sickle cell anemia by comprehensive? J Nurse Midwifery 1977; 22(3): 28-29.
129. Walker B Jr. Public health perspective on newborn screening for hemoglobinopathies. Pediatrics 1989; 83(5): 912.
130. Wang WC. Sickle cell disease in children. Clin Adv Hematol Oncol 2011; 9(7): 554-556.
131. Wang WC. Newborn screening for sickle cell disease: necessary but not sufficient. J Pediatr (Rio J) 2015; 91(3): 210-212.
132. Webb ZO. Sickle cell anemia: a clinical screening survey. J Natl Med Assoc 1972; 64(3): 197-199.
133. West R, Hale C. Overview of newborn screening in Arkansas. J Ark Med Soc 1995; 92(7): 329-333.
134. Wethers D, Pearson H, Gaston M. Newborn screening for sickle cell disease and other hemoglobinopathies. Pediatrics 1989; 83(5): 813-914.
135. Wethers DL. Sickle cell disease in childhood; part I: laboratory diagnosis, pathophysiology and health maintenance. Am Fam Physician 2000; 62(5): 1013-20, 1027-8.
136. Whitten CF. Perspective from the National Association for Sickle Cell Disease. Pediatrics 1989; 83(5): 906-907.
137. Wierenga KJ. Neonatal screening for sickle-cell disease [Niederländisch]. Ned Tijdschr Geneesk 1997; 141(4): 184-187.
138. Wilson RE, Krishnamurti L, Kamat D. Management of sickle cell disease in primary care. Clin Pediatr (Phila) 2003; 42(9): 753-761.

### **A6.3.2 Studien zur diagnostischen Güte**

#### **Nicht E1**

1. Mombo LE, Mabioko-Mbembo G, Bisseye C, Mbacky K, Thiam F, Edou A. Haematological values in steady-state sickle cell anaemia patients and matched heamoglobin AA controls in a rural area of Eastern Gabon. Niger Postgrad Med J 2019; 26(1): 13-17.
2. Nnodu O, Isa H, Nwegbu M, Ohiaeri C, Adegoke S, Chianumba R et al. HemoTypeSC, a low-cost point-of-care testing device for sickle cell disease: promises and challenges. Blood Cells Mol Dis 08.02.2019 [Epub ahead of print].

#### **Nicht E2**

1. Adeyokunnu AA, Topley E. Sickle cell anaemia: diagnosis and care in a Nigerian health centre. Trans R Soc Trop Med Hyg 1977; 71(5): 416-420.
2. Aluoch JR. The presence of sickle cells in the peripheral blood film: specificity and sensitivity of diagnosis of homozygous sickle cell disease in Kenya. Trop Geogr Med 1995; 47(2): 89-91.

3. Ambrose EE, Makani J, Chami N, Masoza T, Kabyemera R, Peck RN et al. High birth prevalence of sickle cell disease in Northwestern Tanzania. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(1).
4. Bhardwaj U, Zhang YH, Jackson DS, Buchanan GR, Therrell BL Jr, McCabe LL et al. DNA diagnosis confirms hemoglobin deletion in newborn screen follow-up. *J Pediatr* 2003; 142(3): 346-348.
5. Blake EE. Sickle cell testing in the State laboratories. *J Med Assoc Ga* 1974; 63(2): 52-55.
6. Creary SE, Pyle-Eilola AL, Varga E, Cotten SW, T SL, Holmes DT et al. Method-dependent discrepancies in fetal hemoglobin quantification in patients with hemoglobin S. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38(5): 402-405.
7. Daniel Y, Henthorn J. Reliability of the current newborn screening action value for beta thalassaemia disease detection in England: a prospective study [Epub ahead of print]. *J Med Screen* 24.09.2018.
8. Daniel YA, Turner C, Haynes RM, Hunt BJ, Dalton RN. Rapid and specific detection of clinically significant haemoglobinopathies using electrospray mass spectrometry-mass spectrometry. *Br J Haematol* 2005; 130(4): 635-643.
9. Detemmerman L, Olivier S, Bours V, Boemer F. Innovative PCR without DNA extraction for African sickle cell disease diagnosis. *Hematology* 2018; 23(3): 181-186.
10. Eastman JW, Wong R, Liao CL, Morales DR. Automated HPLC screening of newborns for sickle cell anemia and other hemoglobinopathies. *Clin Chem* 1996; 42(5): 704-710.
11. Gama S, Austin M, Jarvis M. Sickle cell solubility test: evaluation of an in-house method. *Br J Biomed Sci* 2014; 71(3): 104-107.
12. Garrick MD, Dembure P, Guthrie R. Sickle-cell anemia and other hemoglobinopathies. Procedures and strategy for screening employing spots of blood on filter paper as specimens. *N Engl J Med* 1973; 288(24): 1265-1268.
13. Griffiths PD, Mann JR, Darbyshire PJ, Green A. Evaluation of eight and a half years of neonatal screening for haemoglobinopathies in Birmingham. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296(6636): 1583-1585.
14. Hempe JM, Granger JN, Craver RD. Capillary isoelectric focusing of hemoglobin variants in the pediatric clinical laboratory. *Electrophoresis* 1997; 18(10): 1785-1795.
15. Hempe JM, Granger JN, Warriar RP, Craver RD. Analysis of hemoglobin variants by capillary isoelectric focusing. *J Capillary Electrophor* 1997; 4(3): 131-135.
16. Huntsman RG, Metters JS, Yawson GI. The diagnosis of sickle cell disease in the newborn infant. *J Pediatr* 1972; 80(2): 279-281.
17. Jacobs S, Peterson L, Thompson L, Tukey D, Paine-Saunders S, Hedlund B et al. Newborn screening for hemoglobin abnormalities: a comparison of methods. *Am J Clin Pathol* 1986; 85(6): 713-715.

18. Jinks DC, Minter M, Tarver DA, Vanderford M, Hejtmancik JF, McCabe ER. Molecular genetic diagnosis of sickle cell disease using dried blood specimens on blotters used for newborn screening. *Hum Genet* 1989; 81(4): 363-366.
19. Joutovsky A, Hadzi-Nesic J, Nardi MA. HPLC retention time as a diagnostic tool for hemoglobin variants and hemoglobinopathies: a study of 60000 samples in a clinical diagnostic laboratory. *Clin Chem* 2004; 50(10): 1736-1747.
20. Macharia AW, Uyoga S, Ndila C, Nyutu G, Makale J, Tendwa M et al. The population dynamics of haemoglobins A, A2, F and S in the context of the haemoglobinopathies HbS and alpha-thalassaemia in Kenyan infants. *Haematologica* 11.2018 [Epub ahead of print].
21. Mamedova RF. Study of genetic heterogeneity of hemoglobinopathy and beta-thalassemia molecular variants in newborns. *Mol Gen Microbiol Virol* 2011; 26(1): 10-13.
22. Schaefer BA, Kiyaga C, Howard TA, Ndeezi G, Hernandez AG, Ssewanyana I et al. Hemoglobin variants identified in the Uganda Sickle Surveillance Study. *Blood Adv* 2016; 1(1): 93-100.
23. Upadhye D, Jain D, Nadkarni A, Ghosh K, Colah R. Red cell indices and hemoglobin profile of newborn babies with both the sickle gene and alpha thalassaemia in Central India. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018; 35(1): 109-113.
24. Upadhye DS, Jain D, Nair SB, Nadkarni AH, Ghosh K, Colah RB. First case of Hb Fontainebleau with sickle haemoglobin and other non-deletional alpha gene variants identified in neonates during newborn screening for sickle cell disorders. *J Clin Pathol* 2012; 65(7): 654-659.
25. Upadhye DS, Jain DL, Trivedi YL, Nadkarni AH, Ghosh K, Colah RB. Newborn screening for haemoglobinopathies by high performance liquid chromatography (HPLC): diagnostic utility of different approaches in resource-poor settings. *Clin Chem Lab Med* 2014; 52(12): 1791-1796.
26. Upadhye DS, Jain DL, Trivedi YL, Nadkarni AH, Ghosh K, Colah RB. Neonatal screening and the clinical outcome in children with sickle cell disease in Central India. *PLoS One* 2016; 11(1): e0147081.
27. Van Baelen H, Vandepitte J, Cornu G, Eeckels R. Routine detection of sickle-cell anaemia and haemoglobin Bart's in Congolese neonates. *Trop Geogr Med* 1969; 21(4): 412-426.
28. Wrightstone RN, Huisman TH, Van der Sar A. Qualitative and quantitative studies of sickle cell hemoglobin in homozygotes and heterozygotes. *Clin Chim Acta* 1968; 22(4): 593-601.

### **Nicht E3**

1. Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, Anvery SM. Incidence of haemoglobinopathies detected through neonatal screening in the United Arab Emirates. *East Mediterr Health J* 2005; 11(3): 300-307.

2. Al Hosani H, Salah M, Osman HM, Farag HM, El-Assiouty L, Saade D et al. Expanding the comprehensive national neonatal screening programme in the United Arab Emirates from 1995 to 2011. *East Mediterr Health J* 2014; 20(1): 17-23.
3. Allaf B, Patin F, Elion J, Couque N. New approach to accurate interpretation of sickle cell disease newborn screening by applying multiple of median cutoffs and ratios. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65(9): e27230.
4. Almeida AM, Henthorn JS, Davies SC. Neonatal screening for haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in an English Health Region. *Br J Haematol* 2001; 112(1): 32-35.
5. Bellisario R, Barry RJ, Hamilton R, Pass KA. Newborn screening for hemoglobinopathies using a rapid automated membrane convective liquid chromatography system. *Screening* 1993; 2(2-3): 159-163.
6. Boemer F, Ketelslegers O, Minon JM, Bours V, Schoos R. Newborn screening for sickle cell disease using tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2008; 54(12): 2036-2041.
7. Bose M, Viswanathan R, Dasgupta S, Singh AK. Neonatal screening for hemoglobinopathies. *Indian Pediatr* 2011; 48(2): 154-155.
8. Bouva MJ, Mohrmann K, Brinkman HB, Kemper-Propert EA, Elvers B, Loeber JG et al. Implementing neonatal screening for haemoglobinopathies in the Netherlands. *J Med Screen* 2010; 17(2): 58-65.
9. Brandelise S, Pinheiro V, Gabetta CS, Hambleton I, Serjeant B, Serjeant G. Newborn screening for sickle cell disease in Brazil: the Campinas experience. *Clin Lab Haematol* 2004; 26(1): 15-19.
10. Campbell M, Henthorn JS, Davies SC. Evaluation of cation-exchange HPLC compared with isoelectric focusing for neonatal hemoglobinopathy screening. *Clin Chem* 1999; 45(7): 969-975.
11. Cantu-Reyna C, Zepeda LM, Montemayor R, Benavides S, Gonzalez HJ, Vazquez-Cantu M et al. Incidence of inborn errors of metabolism by expanded newborn screening in a Mexican hospital. *J Inborn Errors Metab Screen* 2016; 4.
12. Chindima N, Nkhoma P, Sinkala M, Zulu M, Kafita D, Simakando M et al. The use of dried blood spots: a potential tool for the introduction of a neonatal screening program for sickle cell anemia in Zambia. *Int J Appl Basic Med Res* 2018; 8(1): 30-32.
13. Daniel YA, Henthorn J. Newborn screening for sickling and other haemoglobin disorders using tandem mass spectrometry: a pilot study of methodology in laboratories in England. *J Med Screen* 2016; 23(4): 175-178.
14. Ebomoyi W, Cherry FF. Prospective evaluation of targeted filter paper screening for sickle cell disease: Effectiveness and follow through. *Int J Med Eng Inform* 2010; 2(4): 376-388.

15. Edwards RL, Griffiths P, Bunch J, Cooper HJ. Compound heterozygotes and beta-thalassemia: top-down mass spectrometry for detection of hemoglobinopathies. *Proteomics* 2014; 14(10): 1232-1238.
16. Gimenez OG, Torrealba MC, Urquiola MB, Ortiz GG, Fonseca SM, Merzon R et al. Diagnosis of hemoglobinopathies in newborns in Venezuela hospitals [Spanisch]. *An Pediatr* 2009; 71(4): 314-318.
17. Githens JH, Lane PA, McCurdy RS, Houston ML, McKinna JD, Cole DM. Newborn screening for hemoglobinopathies in Colorado. the first 10 years. *Am J Dis Child* 1990; 144(4): 466-470.
18. Hachani J, Duban-Deweere S, Pottiez G, Renom G, Flahaut C, Perini JM. MALDI-TOF MS profiling as the first-tier screen for sickle cell disease in neonates: matching throughput to objectives. *Proteomics Clinical Applications* 2011; 5(7-8): 405-414.
19. Hayashi A, Wada Y, Matsuo T, Katakuse I, Matsuda H. Neonatal screening and mass-spectrometry analysis of hemoglobin variants in Japan. *Acta Haematol* 1987; 78(2-3): 114-118.
20. Hustace T, Fleisher JM, Sanchez Varela AM, Podda A, Alvarez O. Increased prevalence of false positive hemoglobinopathy newborn screening in premature infants. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57(6): 1039-1043.
21. Ivo ML, De Araujo OMR, Barbieri AR, Correa Filho RAC, Pontes ERJC, Botelho CAO. Scope and efficiency of the newborn screening program in identifying hemoglobin S. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2014; 36(1): 14-18.
22. Khoriaty E, Halaby R, Berro M, Sweid A, Abbas HA, Inati A. Incidence of sickle cell disease and other hemoglobin variants in 10,095 Lebanese neonates. *PLoS One* 2014; 9(9): e105109.
23. Kinney TR, Sawtschenko M, Whorton M, Shearin J, Stine C, Hofman L et al. Techniques' comparison and report of the North Carolina experience. *Pediatrics* 1989; 83(5): 843-848.
24. Lobo CL, Ballas SK, Domingos AC, Moura PG, Do Nascimento EM, Cardoso GP et al. Newborn screening program for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(1): 34-39.
25. Lobo CL, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, De Carvalho SM. Neonatal screening for hemoglobinopathies in Rio de Janeiro, Brazil [Spanisch]. *Rev Panam Salud Publica* 2003; 13(2-3): 154-159.
26. Lorey F, Cunningham G, Shafer F, Lubin B, Vichinsky E. Universal screening for hemoglobinopathies using high-performance liquid chromatography: clinical results of 2.2 million screens. *Eur J Hum Genet* 1994; 2(4): 262-271.



27. McGann PT, Ferris MG, Ramamurthy U, Santos B, De Oliveira V, Bernardino L et al. A prospective newborn screening and treatment program for sickle cell anemia in Luanda, Angola. *Am J Hematol* 2013; 88(12): 984-989.
28. McGann PT, Schaefer BA, Paniagua M, Howard TA, Ware RE. Characteristics of a rapid, point-of-care lateral flow immunoassay for the diagnosis of sickle cell disease. *Am J Hematol* 2016; 91(2): 205-210.
29. Moat SJ, Rees D, George RS, King L, Dodd A, Ifederu A et al. Newborn screening for sickle cell disorders using tandem mass spectrometry: three years' experience of using a protocol to detect only the disease states. *Ann Clin Biochem* 2017; 54(5): 601-611.
30. Moat SJ, Rees D, King L, Ifederu A, Harvey K, Hall K et al. Newborn blood spot screening for sickle cell disease by using tandem mass spectrometry: implementation of a protocol to identify only the disease states of sickle cell disease. *Clin Chem* 2014; 60(2): 373-380.
31. Murray C, Hall SK, Griffiths P. An evaluation of the Sebia capillarys Neonat Haemoglobin FAST system for routine newborn screening for sickle cell disease. *Int J Lab Hematol* 2011; 33(5): 533-539.
32. Nguyen-Khoa T, Mine L, Allaf B, Ribeil JA, Remus C, Stanislas A et al. Sickle SCAN (BioMedomics) fulfills analytical conditions for neonatal screening of sickle cell disease. *Ann Biol Clin (Paris)* 2018; 76(4): 416-420.
33. Paixao MC, Cunha Ferraz MH, Januario JN, Viana MB, Lima JM. Reliability of isoelectrofocusing for the detection of Hb S, Hb C, and Hb D in a pioneering population-based program of newborn screening in Brazil. *Hemoglobin* 2001; 25(3): 297-303.
34. Panigrahi S, Patra PK, Khodiar PK. Neonatal screening of sickle cell anemia: a preliminary report. *Indian J Pediatr* 2012; 79(6): 747-750.
35. Piety NZ, George A, Serrano S, Lanzi MR, Patel PR, Noli MP et al. A paper-based test for screening newborns for sickle cell disease. *Sci Rep* 2017; 7: 45488.
36. Schedlbauer LM, Pass KA. Cellulose acetate/citrate agar electrophoresis of filter paper hemolysates from heel stick. *Pediatrics* 1989; 83(5): 839-842.
37. Shafer FE, Lorey F, Cunningham GC, Klumpp C, Vichinsky E, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: 4 years of experience from California's newborn screening program. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18(1): 36-41.
38. Steele C, Sinski A, Asibey J, Hardy-Dessources MD, Elana G, Brennan C et al. Point-of-care screening for sickle cell disease in low-resource settings: a multi-center evaluation of HemoTypeSC, a novel rapid test. *Am J Hematol* 2019; 94(1): 39-45.
39. Streetly A, Clarke M, Downing M, Farrar L, Foo Y, Hall K et al. Implementation of the newborn screening programme for sickle cell disease in England: results for 2003-2005. *J Med Screen* 2008; 15(1): 9-13.

40. Streetly A, Latinovic R, Hall K, Henthorn J. Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: screening results for 2005-7. *J Clin Pathol* 2009; 62(1): 26-30.
41. Streetly A, Latinovic R, Henthorn J. Positive screening and carrier results for the England-wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005-07. *J Clin Pathol* 2010; 63(7): 626-629.
42. Therrell BL Jr, Simmank JL, Wilborn M. Experiences with sickle hemoglobin testing in the Texas Newborn Screening Program. *Pediatrics* 1989; 83(5): 864-867.
43. Tshilolo L, Aissi LM, Lukusa D, Kinsiama C, Wembonyama S, Gulbis B et al. Neonatal screening for sickle cell anaemia in the Democratic Republic of the Congo: experience from a pioneer project on 31 204 newborns. *J Clin Pathol* 2009; 62(1): 35-38.
44. Tubman VN, Marshall R, Jallah W, Guo D, Ma C, Ohene-Frempong K et al. Newborn screening for sickle cell disease in Liberia: a pilot study. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63(4): 671-676.
45. Watanabe AM, Pianovski MA, Zanis Neto J, Lichtvan LC, Chautard-Freire-Maia EA, Domingos MT et al. Prevalence of hemoglobin S in the State of Parana, Brazil, based on neonatal screening [Portugiesisch]. *Cad Saude Publica* 2008; 24(5): 993-1000.
46. Wild BJ, Green BN, Stephens AD. The potential of electrospray ionization mass spectrometry for the diagnosis of hemoglobin variants found in newborn screening. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 33(3): 308-317.

#### **Nicht E4**

1. Badens C, Martinez di Montemuros F, Thuret I, Michel G, Mattei JF, Cappellini MD et al. Molecular basis of haemoglobinopathies and G6PD deficiency in the Comorian population. *Hematol J* 2000; 1(4): 264-268.
2. Bardakdjian-Michau J, Bahuau M, Hurtrel D, Godart C, Riou J, Mathis M et al. Neonatal screening for sickle cell disease in France. *J Clin Pathol* 2009; 62(1): 31-33.
3. Boemer F, Ketelslegers O, Minon JM, Bours V, Schoos R. In reply. *Clin Chem* 2009; 55(6): 1244-1245.
4. Descartes M, Huang Y, Zhang YH, McCabe LL, Gibbs R, Therrell BL Jr et al. Genotypic confirmation from the original dried blood specimens in a neonatal hemoglobinopathy screening program. *Pediatr Res* 1992; 31(3): 217-221.
5. Do Val Rezende P, Da Silca Costa K, Domingues Junior JC, Silveira PB, Belisario AR, Silva CM et al. Clinical, hematological and genetic data of a cohort of children with hemoglobin SD. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2016; 38(3): 240-246.

6. Ducrocq R, Pascaud O, Bevier A, Finet C, Benkerrou M, Elion J. Strategy linking several analytical methods of neonatal screening for sickle cell disease. *J Med Screen* 2001; 8(1): 8-14.
7. Edwards RL, Creese AJ, Baumert M, Griffiths P, Bunch J, Cooper HJ. Hemoglobin variant analysis via direct surface sampling of dried blood spots coupled with high-resolution mass spectrometry. *Anal Chem* 2011; 83(6): 2265-2270.
8. Giordano PC. Starting neonatal screening for haemoglobinopathies in The Netherlands. *J Clin Pathol* 2009; 62(1): 18-21.
9. Hajer S, Neila T, Sondess HF, Fekria O, Nabila A, Mahbouba K et al. A lower-cost protocol for sickle cell disease neonatal screening in Tunisia. *Ann Saudi Med* 2012; 32(1): 49-52.
10. Italia Y, Krishnamurti L, Mehta V, Raicha B, Italia K, Mehta P et al. Feasibility of a newborn screening and follow-up programme for sickle cell disease among South Gujarat (India) tribal populations. *J Med Screen* 2015; 22(1): 1-7.
11. Martins H, Hadachi S, D'Ambrosio AD, Aguiar C, Garcia LRG, Iskandar MM et al. Comparative study between three methods of analysis in newborn screening for hemoglobinopathies. *J Inborn Errors Metab Screen* 2017; 5: 60-61.
12. Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, Walters MC, Lubin B, Lorey F et al. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52(4): 486-490.
13. Renom G, Mereau C, Maboudou P, Perini JM. Potential of the Sebia Capillarys neonat fast automated system for neonatal screening of sickle cell disease. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47(11): 1423-1432.
14. Silva WS, De Oliveira RF, Ribeiro SB, Da Silva IB, De Araujo EM, Baptista AF. Screening for structural hemoglobin variants in Bahia, Brazil. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13(2): 225.
15. Wagner SC, De Castro SM, Gonzalez TP, Santin AP, Zaleski CF, Azevedo LA et al. Neonatal screening for hemoglobinopathies: results of a public health system in South Brazil. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14(4): 565-569.

#### **Nicht E5**

1. Afifi A. Saudi newborn screening: a national public health program; needs, costs, and challenges; reply from the author. *Saudi Med J* 2008; 29(3): 470.
2. Altland K, Kaempfer M, Granda H. Improved screening test for abnormal hemoglobins from dried blood samples. *Hum Genet* 1979; 53(1): 97-100.
3. Bender MA. Sickle cell disease [online]. In: GeneReviews. 17.08.2017 [Zugriff: 14.02.2019]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301551>.
4. Bhardwaj U, Zhang YH, McCabe ERB. Neonatal hemoglobinopathy screening: molecular genetic technologies. *Mol Genet Metab* 2003; 80(1-2): 129-137.

5. Braga JAP, Verissimo MPDA, Saad STO, Cancado RD, Loggetto SR. Guidelines on neonatal screening and painful vaso-occlusive crisis in sickle cell disease: Associacao Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular; project guidelines; Associacao Medica Brasileira; 2016. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2016; 38(2): 147-157.
6. Brants A. Hemoglobinopathy and thalassemia detection: traditional methods and a novel method; capillary electrophoresis technology. *MLO Med Lab Obs* 2011; 43(10): 22, 24-5.
7. Chapman CS. Neonatal screening for haemoglobinopathies. *Clin Lab Haematol* 1999; 21(4): 229-234.
8. Clague A, Thomas A. Neonatal biochemical screening for disease. *Clin Chim Acta* 2002; 315(1-2): 99-110.
9. Colinas RJ, Bellisario R, Pass KA. Multiplexed genotyping of beta-globin variants from PCR-amplified newborn blood spot DNA by hybridization with allele-specific oligodeoxynucleotides coupled to an array of fluorescent microspheres. *Clin Chem* 2000; 46(7): 996-998.
10. De Jesus VR. The role of technology in the neonatal screening laboratory. *J Inborn Errors Metab Screen* 2016; 4.
11. Ducrocq R, Benkerrou M, Brahim L, Belloy M, Briard ML, Vilmer E et al. Neonatal screening for sickle cell disease: evaluation of a five-year experience in the northern part of the Paris area [Französisch]. *Arch Pediatr* 2001; 8(5): 474-480.
12. Eastman JW, Lorey F, Arnopp J, Currier RJ, Sherwin J, Cunningham G. Distribution of hemoglobin F, A, S, C, E, and D quantities in 4 million newborn screening specimens. *Clin Chem* 1999; 45(5): 683-685.
13. Garcia Vitoria M, Aulesa Martinez C, Bullich Marin S, Tusell Puigbert JM, Javier G, Galimany Sole R. Molecular neonatal diagnosis of the mutation beta6 Glu->Val using DNA extracted from dried blood specimens on filter paper blotters [Spanisch]. *Quimica Clinica* 2002; 21(4): 251-253.
14. Garrick MD. Alternative methods for screening. *Pediatrics* 1989; 83(5): 855-857.
15. Ghosh K, Colah R, Manglani M, Choudhry VP, Verma I, Madan N et al. Guidelines for screening, diagnosis and management of hemoglobinopathies. *Indian J Hum Genet* 2014; 20(2): 101-119.
16. Githens JH. Sickle cell screening. *Rocky Mt Med J* 1979; 76(1): 21-25.
17. Hoppe CC. Newborn screening for hemoglobin disorders. *Hemoglobin* 2011; 35(5-6): 556-564.
18. Hoppe CC. Prenatal and newborn screening for hemoglobinopathies. *Int J Lab Hematol* 2013; 35(3): 297-305.

19. ICSH Expert Panel on Abnormal Haemoglobins. Recommendations for neonatal screening for haemoglobinopathies. *Clin Lab Haematol* 1988; 10(3): 335-345.
20. Kiernan UA, Black JA, Williams P, Nelson RW. High-throughput analysis of hemoglobin from neonates using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Chem* 2002; 48(6): 947-949.
21. King L, Knight-Madden J, Reid M. Newborn screening for sickle cell disease in Jamaica: a review; past, present and future. *West Indian Med J* 2014; 63(2): 147-150.
22. Lafferty JD, Wayne JS, Chui DHK, Crawford L, Raby A, Richardson H. Good practice guidelines for laboratory investigation of hemoglobinopathies. *Lab Hematol* 2003; 9(4): 237-245.
23. Leao LL, Aguiar MJ. Newborn screening: what pediatricians should know. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(4 Suppl): S80-S90.
24. Oliveira JL. Diagnostic strategies in hemoglobinopathy testing, the role of a reference laboratory in the USA. *Thalassemia Reports* 2018; 8(1): 7476.
25. Pearson HA. Progress in early diagnosis of sickle cell disease. *Children* 1971; 18(6): 222-226.
26. Pearson HA, O'Brien RT. Sickle cell testing programs. *J Pediatr* 1972; 81(6): 1201-1204.
27. Rotz S, Arty G, Dall'Amico R, De Zen L, Zanolli F, Bodas P. Prevalence of sickle cell disease, hemoglobin S, and hemoglobin C among Haitian newborns. *Am J Hematol* 2013; 88(9): 827-828.
28. Schneider RG, Hosty TS, Tomlin G, Atkins R. Identification of hemoglobins and hemoglobinopathies by electrophoresis on cellulose acetate plates impregnated with citrate agar. *Clin Chem* 1974; 20(1): 74-77.
29. Selekmán J. Update: new guidelines for the treatment of infants with sickle cell disease. *Pediatr Nurs* 1993; 19(6): 600-605.
30. Shapira E, Miller VL, Miller JB, Qu Y. Sickle cell screening using a rapid automated HPLC system. *Clin Chim Acta* 1989; 182(3): 301-308.
31. Turner C, Daniel Y, Dalton RN. Newborn screening for sickle cell disease through use of tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2009; 55(6): 1243-1244.
32. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for sickle cell disease in newborns: recommendation statement. *Am Fam Physician* 2008; 77(9): 1300-1303.
33. US Department of Health and Human Services. Guideline: laboratory screening for sickle cell disease. *Lab Med* 1993; 24(8): 515-522.
34. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell RR. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system; main report. *Genet Med* 2006; 8(5 Suppl 1): 12S-252S.

35. Yu C, Zhang J, Yuan Z, Liu H, Wang X, Wang M et al. A novel method for quantification of human hemoglobin from dried blood spots by use of tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* 2015; 407(26): 8121-8127.

36. Zanella-Cleon I, Joly P, Becchi M, Francina A. Phenotype determination of hemoglobinopathies by mass spectrometry. *Clin Biochem* 2009; 42(18): 1807-1817.

#### **Nicht E6**

1. Alter BP. Pre- and postnatal diagnosis of the hemoglobinopathies. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1981; 17(1): 181-199.

#### **A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen**

##### **A6.4.1 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette**

#### **Nicht E2**

1. Couque N, Girard D, Ducrocq R, Boizeau P, Haouari Z, Missud F et al. Improvement of medical care in a cohort of newborns with sickle-cell disease in North Paris: impact of national guidelines. *Br J Haematol* 2016; 173(6): 927-937.

2. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 2010; 115(17): 3447-3452.

3. Rogers DW, Clarke JM, Cupidore L, Ramlal AM, Sparke BR, Serjeant GR. Early deaths in Jamaican children with sickle cell disease. *Br Med J* 1978; 1(6126): 1515-1516.

#### **Nicht E5**

1. Grosse SD, Atrash HK, Odame I, Amendah D, Piel FB, Williams TN. The Jamaican historical experience of the impact of educational interventions on sickle cell disease child mortality. *Am J Prev Med* 2012; 42(6): e101-e103.

##### **A6.4.2 Studien zur diagnostischen Güte**

#### **Nicht E2**

1. Keren DF, Hedstrom D, Gulbranson R, Ou CN, Bak R. Comparison of Sebia Capillarys capillary electrophoresis with the Primus high-pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies. *Am J Clin Pathol* 2008; 130(5): 824-831.

2. Kohne E, Kleihauer E. Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(5): 65-71.

#### **Nicht E5**

1. Association of Public Health Laboratories. Hemoglobinopathies: current practices for screening, confirmation and follow-up [online]. 2015 [Zugriff: 14.08.2018]. URL: [https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs\\_hemoglobinopathy-testing\\_122015.pdf](https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/documents/nbs_hemoglobinopathy-testing_122015.pdf).

## A7 Suchstrategien

### A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### A7.1.1 Vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

##### 1. MEDLINE

###### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 2 2019
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to April 22
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 22, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print April 22, 2019

#	Searches
1	exp Anemia, Sickle Cell/
2	Hemoglobinopathies/
3	(sickle cell* adj3 (disease* or anemia* or anaemia*)).ti,ab.
4	(hemoglobinopath* or haemoglobinopath*).ti,ab.
5	((hemoglobin* or haemoglobin*) adj1 SC*).ti,ab.
6	or/1-5
7	exp Infant/
8	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*).ti,ab.
9	or/7-8
10	Neonatal Screening/
11	and/6,10
12	*Mass Screening/
13	screen*.ti,ab.
14	or/12-13
15	and/6,9,14
16	or/11,15
17	16 not (comment or editorial).pt.
18	17 not (exp animals/ not humans.sh.)

## 2. PubMed

### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (sickle cell* [TIAB] AND (disease* [TIAB] OR anemia* [TIAB] OR anaemia* [TIAB]))
#2	Search (hemoglobinopath* [TIAB] OR haemoglobinopath* [TIAB])
#3	Search ((hemoglobin* [TIAB] OR haemoglobin* [TIAB]) AND SC*[TIAB])
#4	Search (#1 OR #2 OR #3)
#5	Search (newborn* [TIAB] OR neonat* [TIAB] OR pediatric* [TIAB] OR infant* [TIAB])
#6	Search screen*[TIAB]
#7	Search (#4 AND #5 AND #6)
#8	Search (#7 NOT medline[SB])



### 3. Embase

#### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2019 April 22

#	Searches
1	(sickle cell* adj3 (disease* or anemia* or anaemia*)):ti,ab.
2	(hemoglobinopath* or haemoglobinopath*):ti,ab.
3	((hemoglobin* or haemoglobin*) adj1 SC*):ti,ab.
4	or/1-3
5	exp infant/
6	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*):ti,ab.
7	or/5-6
8	newborn screening/
9	and/4,8
10	screen*:ti,ab.
11	and/4,7,10
12	or/9,11
13	12 not medline.cr.
14	13 not (exp animal/ not exp humans/)
15	14 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

### 4. The Cochrane Library

#### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 4 of 12, April 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 4 of 12, April 2019

ID	Search
#1	[mh "Anemia, Sickle Cell"]
#2	[mh ^Hemoglobinopathies]
#3	(sickle cell* near/3 (disease* or anemia* or aenemia*)):ti,ab
#4	(hemoglobinopath* or haemoglobinopath*):ti,ab
#5	((hemoglobin* or haemoglobin*) near/1 SC*):ti,ab
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	[mh Infant]
#8	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*):ti,ab
#9	#7 OR #8

ID	Search
#10	[mh ^"Neonatal Screening"]
#11	#6 AND #10
#12	[mh ^"Mass Screening" [mj]]
#13	screen*:ti,ab
#14	#12 OR #13
#15	#6 AND #9 AND #14
#16	#11 OR #15 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials

## 5. Health Technology Assessment Database

### *Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination*

Line	Search
1	(MeSH DESCRIPTOR Anemia, Sickle Cell EXPLODE ALL TREES)
2	(MeSH DESCRIPTOR Hemoglobinopathies)
3	(sickle cell* AND (disease* or anemia* or anaemia*))
4	(hemoglobinopath* OR haemoglobinopath*)
5	((hemoglobin* OR haemoglobin*) AND SC*)
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
7	(MeSH DESCRIPTOR infant EXPLODE ALL TREES)
8	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*)
9	(#7 OR #8)
10	(MeSH DESCRIPTOR neonatal screening)
11	(#6 AND #10)
12	(MeSH DESCRIPTOR Mass Screening)
13	(screen*)
14	#12 OR #13
15	#6 AND #9 AND #14
16	#11 OR #15
17	(#16) IN HTA

### A7.1.2 Studien zur diagnostischen Güte

#### 1. MEDLINE

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 2 2019
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to April 22, 2019

- Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 22, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print April 22, 2019

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [92] – High specificity strategy
- Corrao [93] – Optimized search strategy for detecting scientifically strong studies on treatment through PubMed

#	Searches
1	exp Anemia, Sickle Cell/
2	Hemoglobinopathies/
3	(sickle cell* adj3 (disease* or anemia* or anaemia*)).ti,ab.
4	(hemoglobinopath* or haemoglobinopath*).ti,ab.
5	((hemoglobin* or haemoglobin*) adj1 SC*).ti,ab.
6	or/1-5
7	exp Infant/
8	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*).ti,ab.
9	or/7-8
10	Chromatography, High Pressure Liquid/
11	(high* adj2 liquid chromatograph*).ti,ab.
12	hplc*.ti,ab.
13	exp Electrophoresis/
14	electrophoresis*.ti,ab.
15	isoelectric focusing*.ti,ab.
16	exp Mass Spectrometry/
17	mass spectrometr*.ti,ab.
18	or/10-17
19	and/6,9,18
20	19 not review.pt.
21	cochrane database of systematic reviews.jn.
22	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
23	meta analysis.pt.
24	or/21-23
25	and/19,24
26	or/20,25
27	26 not (comment or editorial).pt.
28	27 not (exp animals/ not humans.sh.)

## 2. PubMed

### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (sickle cell* [TIAB] AND (disease* [TIAB] OR anemia* [TIAB] OR anaemia* [TIAB]))
#2	Search (hemoglobinopath* [TIAB] OR haemoglobinopath* [TIAB])
#3	Search ((hemoglobin* [TIAB] OR haemoglobin* [TIAB]) AND SC*[TIAB])
#4	Search (#1 OR #2 OR #3)
#5	Search (newborn* [TIAB] OR neonat* [TIAB] OR pediatric* [TIAB] OR infant* [TIAB])
#6	Search (high* [TIAB] AND liquid chromatograph* [TIAB])
#7	Search hplc*[TIAB]
#8	Search electrophoresis*[TIAB]
#9	Search isoelectric focusing*[TIAB]
#10	Search mass spectrometr*[TIAB]
#11	Search (#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)
#12	Search (#4 AND #5 AND #11)
#13	Search (#12 NOT medline[SB])

## 3. Embase

### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2019 April 22

#	Searches
1	sickle cell anemia/
2	hemoglobinopathy/
3	(sickle cell* adj3 (disease* or anemia* or anaemia*)).ti,ab.
4	(hemoglobinopath* or haemoglobinopath*).ti,ab.
5	((hemoglobin* or haemoglobin*) adj1 SC*).ti,ab.
6	or/1-5
7	exp infant/
8	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*).ti,ab.
9	or/7-8

#	Searches
10	high performance liquid chromatography/
11	(high* adj2 liquid chromatograph*).ti,ab.
12	HPLC*.ti,ab.
13	exp electrophoresis/
14	electrophoresis*.ti,ab.
15	isoelectric focusing*.ti,ab.
16	exp mass spectrometry/
17	mass spectrometr*.ti,ab.
18	or/10-17
19	and/6,9,18
20	19 not medline.cr.
21	20 not (exp animal/ not exp humans/)
22	21 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

#### 4. The Cochrane Library

##### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 4 of 12, April 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 4 of 12, April 2019

ID	Search
#1	[mh "Anemia, Sickle Cell"]
#2	[mh ^Hemoglobinopathies]
#3	(sickle cell* near/3 (disease* or anemia* or aenemia*)):ti,ab
#4	(hemoglobinopath* or haemoglobinopath*):ti,ab
#5	((hemoglobin* or haemoglobin*) near/1 SC*):ti,ab
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7	[mh Infant]
#8	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*):ti,ab
#9	#7 OR #8
#10	[mh ^"Chromatography, High Pressure Liquid"]
#11	(high near/2 liquid chromatograph*):ti,ab
#12	hplc*:ti,ab
#13	[mh Electrophoresis]
#14	electrophoresis*:ti,ab
#15	isoelectric focusing*:ti,ab

ID	Search
#16	[mh "Mass Spectrometry"]
#17	mass spectrometr*:ti,ab
#18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
#19	#6 AND #9 AND #18 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials

## 5. Health Technology Assessment Database

### *Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination*

Line	Search
1	(MeSH DESCRIPTOR Anemia, Sickle Cell EXPLODE ALL TREES)
2	(MeSH DESCRIPTOR Hemoglobinopathies)
3	(sickle cell* AND (disease* or anemia* or anaemia*))
4	(hemoglobinopath* OR haemoglobinopath*)
5	((hemoglobin* OR haemoglobin*) AND SC* )
6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
7	(MeSH DESCRIPTOR infant EXPLODE ALL TREES)
8	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*)
9	(#7 OR #8)
10	(MeSH DESCRIPTOR Chromatography, High Pressure Liquid)
11	(high AND liquid chromatograph*)
12	(hplc*)
13	(MeSH DESCRIPTOR electrophoresis EXPLODE ALL TREES)
14	(electrophoresis*)
15	(isoelectric focusing*)
16	(MeSH DESCRIPTOR Mass Spectrometry EXPLODE ALL TREES)
17	(mass spectrometr*)
18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
19	(#6 AND #9 AND #18) IN HTA

## A7.2 Suche in Studienregistern

### A7.2.1 Vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

#### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(sickle cell OR hemoglobinopathy OR hemoglobin sc disease) AND (screening OR chromatography OR hplc OR electrophoresis OR isoelectric focusing OR mass spectrometry)

#### 2. EU Clinical Trials Register

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
("sickle cell" OR hemoglobinopath* OR haemoglobinopath* OR "hemoglobin sc" OR "haemoglobin sc") AND ( screening OR chromatography OR hplc OR electrophoresis OR "isoelectric focusing" OR "mass spectrometry")

#### 3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategien
sickle cell AND screening OR sickle cell AND chromatography OR sickle cell AND hplc OR sickle cell AND electrophoresis OR sickle cell AND isoelectric focusing OR sickle cell AND mass spectrometry
hemoglobin* AND screening OR hemoglobin* AND chromatography OR hemoglobin* AND hplc OR hemoglobin* AND electrophoresis OR hemoglobin* AND isoelectric focusing OR hemoglobin* AND mass spectrometry
haemoglobin* AND screening OR haemoglobin* AND chromatography OR haemoglobin* AND hplc OR haemoglobin* AND electrophoresis OR haemoglobin* AND isoelectric focusing OR haemoglobin* AND mass spectrometry

**A7.2.2 Studien zur diagnostischen Güte****1. ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health**

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

**Suchstrategie**

(sickle cell OR hemoglobinopathy OR hemoglobin sc disease) AND (screening OR chromatography OR hplc OR electrophoresis OR isoelectric focusing OR mass spectrometry)

**2. EU Clinical Trials Register****Anbieter: European Medicines Agency**

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

**Suchstrategie**

("sickle cell" OR hemoglobinopath\* OR haemoglobinopath\* OR "hemoglobin sc" OR "haemoglobin sc") AND ( screening OR chromatography OR hplc OR electrophoresis OR "isoelectric focusing" OR "mass spectrometry")

**3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal****Anbieter: World Health Organization**

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

**Suchstrategien**

sickle cell AND screening OR sickle cell AND chromatography OR sickle cell AND hplc OR sickle cell AND electrophoresis OR sickle cell AND isoelectric focusing OR sickle cell AND mass spectrometry

hemoglobin\* AND screening OR hemoglobin\* AND chromatography OR hemoglobin\* AND hplc OR hemoglobin\* AND electrophoresis OR hemoglobin\* AND isoelectric focusing OR hemoglobin\* AND mass spectrometry

haemoglobin\* AND screening OR haemoglobin\* AND chromatography OR haemoglobin\* AND hplc OR haemoglobin\* AND electrophoresis OR haemoglobin\* AND isoelectric focusing OR haemoglobin\* AND mass spectrometry



## A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dickerhoff, Roswitha <sup>1</sup>	nein	nein	nein	ja	nein	nein	ja
Bollig, Claudia <sup>1</sup>	ja	nein	ja	ja	nein	nein	ja

---

<sup>1</sup> Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Version 11/2016

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?



# Fragen

Stand: 14.01.2020

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

### **Unterausschuss Methodenbewertung**

#### **Erläuterungen zur Einholung von Expertenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

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 Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen. 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 ergänzen und 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 [scd@g-ba.de](mailto:scd@g-ba.de) zu übersenden.

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

#### **Funktion des Experten**

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

#### Frau Dr. Klein

Die nachfolgende Einschätzung gebe ich in meiner Funktion als Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für das Neugeborenen-Screening (DGNS), als Leistungserbringer (techn. Leitung des Neugeborenen-Screeninglabors, Charité Universitätsmedizin Berlin) und als zu einer Anhörung beim G-BA geladenen Expertin ab. An der Ausarbeitung haben Herr Dr. Blankenstein, Leiter des Neugeborenen-Screeninglabors, Charité Universitätsmedizin Berlin sowie Frau Dr. Claudia Frömmel, Chefärztin der Labormedizin im St.-Hedwig-Krankenhaus, Berlin mitgewirkt.



# Fragen

Herr Dr. Lobitz

Die nachfolgende Einschätzung gebe ich in meiner Funktion als Sprecher des GPOH-Konsortiums Sichelzellerkrankheit und als zu einer Anhörung beim G-BA geladener Experte ab. An der Ausarbeitung haben das GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit mitgewirkt sowie Frau Dr. med. Claudia Frömmel, Chefärztin der Labormedizin im St.-Hedwig-Krankenhaus, Berlin.

## **Fragen zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

<b>Erkrankung</b>	
<p>1. Sollte das SCD-Screening in das Erweiterte Neugeborenen-Screening integriert werden und wenn ja, warum?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u></p> <p>Eine Integration des SCD-Screening in das Erweiterte Neugeborenen-Screening ist meiner Ansicht nach sinnvoll, denn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In diesem Rahmen sind viele Voraussetzungen gegeben (Logistik wie Versand, Tracking etc.).</li> <li>- Es sind keine weiteren Blutabnahmen erforderlich, da die notwendige sehr kleine Blutmenge aus regelrecht betropften Karten zur Verfügung steht</li> <li>- Das Screening ist als Maßnahme fest verankert. Der etablierte Ablauf gewährleistet somit eine hohe Teilnahmequote.</li> </ul> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u></p> <p>Ja. Das SCD-Screening sollte meiner Ansicht nach in das Erweiterte Neugeborenen-Screening integriert werden. Zwar wäre auch ein Screening zu einem späteren Zeitpunkt möglich (z.B. im Rahmen der U2 oder U3), da Krankheitssymptome nicht vor dem dritten Lebensmonat zu erwarten sind. Allerdings würde das eine zusätzliche Blutentnahme erfordern und die komplette Logistik (Versand, Tracking etc.), die mit jeder Screening-Maßnahme verbunden ist. Es dürfte darüber hinaus kaum möglich sein, eine ähnlich gute Abdeckung der Zielpopulation (= alle Kinder) zu erreichen wie direkt nach der Geburt im Rahmen des Neugeborenen-Screenings. Außerdem würde (je nach Zeitpunkt für das SCD-Screening) möglicherweise ein unnötiger Zeitdruck geschaffen, da die Diagnostik bis zum Beginn des dritten Lebensmonats abgeschlossen sein sollte.</p>



# Fragen

	<p>Im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen Screenings sind dagegen schon alle Voraussetzungen gegeben, die für ein SCD-Screening erforderlich sind. Da für das SCD-Screening sehr kleine Blutmengen ausreichend sind, kann die Testung problemlos aus der Trockenblutkarte erfolgen.</p>
<p>2. Welche Nachteile würden für das Neugeborene entstehen, wenn das SCD-Screening zu einem späteren Zeitpunkt – z.B. im Rahmen der U2 oder U3 – vorgenommen würde?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u></p> <p>Ein Screening zu einem späteren Zeitpunkt wäre prinzipiell möglich (z.B. im Rahmen der U2 oder U3), da Krankheitssymptome nicht vor dem dritten Lebensmonat zu erwarten sind.</p> <p>Jedoch erfordert dies eine zusätzliche Blutabnahme, was darüber hinaus zu einem doppelten logistischen Aufwand führt. Daher ist mindestens in der Anfangsphase des Screenings ist eine im Vergleich zum Erweiterten Neugeborenen Screening deutlich schlechtere Teilnahmequote zu erwarten.</p> <p>Je nach Zeitpunkt für das SCD-Screening kann ein unnötiger Zeitdruck entstehen, da die Diagnostik bis zum Beginn des dritten Lebensmonats abgeschlossen sein sollte.</p> <p>Fehlt die Information über postnatale Erythrozytentransfusionen (s.Pkt. 3), kann es durch die Anwesenheit des Spender-HbA's je nach Abnahmezeitpunkt der Karte zu unklaren, ggf. falsch-negativen Befunden kommen. Ob diese Information dann dem abnehmenden Kinderarzt zur Verfügung steht, ist anzuzweifeln.</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u> Siehe Frage 2.</p>
<p><b>Screeningdiagnostik</b></p>	
<p>3. Gibt es Faktoren (wie z. B. Frühgeburtlichkeit), die die Messwerte beeinflussen können?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u></p> <p>Da das SCD-Screening auf dem Nachweis von HbS bei gleichzeitiger Abwesenheit von HbA beruht, können zwei Faktoren das Screening beeinflussen:</p> <p>Erythrozytentransfusionen führen dazu, dass das HbA vom Spender der Blutkonserve im Blut des Neugeborenen nachweisbar ist. Dies würde zu einem falsch-negativen Befund führen.</p>

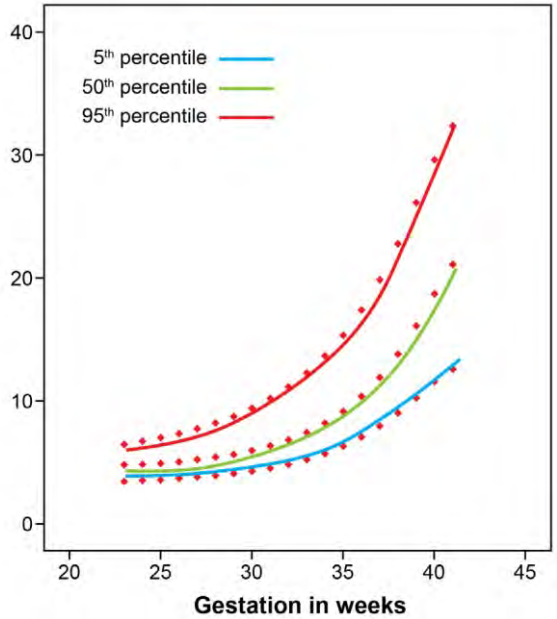


# Fragen

	<p>Im Falle einer postnatalen Transfusion sollte wie beim Erweiterten Neugeborenen-Screening angestrebt werden, das Screening vor der Transfusion abzunehmen. Ansonsten ist ein Wiederholungsscreening erforderlich, das drei Monate nach Transfusion erfolgen sollte.</p> <p><b>Frühgeburtlichkeit:</b></p> <p>Die HbA- wie auch die HbS-Produktion im Falle eines betroffenen Kindes beginnt erst in den letzten Wochen vor der Geburt. Dies könnte dazu führen, dass neben dem Haupthämoglobin des Fetus HbF weder HbA noch HbS sicher nachgewiesen werden können. Für Frühgeborene unter der 32. SSW muss das Screening ohnehin wiederholt werden, jedoch ist ein sicheres SCD-Screening nach aktueller Datenlage erst ab der 34. SSW möglich (s. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme - Handbook for newborn laboratories, Januar 2017, Seite 13).</p> <p>Wenn weder HbA oder HbS („F only“-Muster) nachgewiesen werden, sollte eine Wiederholungseinsendung bei abgeschlossener 34. SSW erfolgen. Es sind nur sehr wenige solcher Fälle zu erwarten.</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u></p> <p>Ja. Es gibt zwei Faktoren, die die Messwerte beeinflussen können. Dies sind Frühgeburtlichkeit (Hustace <i>et al</i>, 2011) und vorausgegangene Transfusionen.</p> <p>Das SCD-Screening beruht auf dem qualitativen Nachweis der Abwesenheit von HbA bei gleichzeitiger Anwesenheit von HbS. Da die HbA-Produktion erst in den letzten Wochen vor der Geburt beginnt (vorher ist das Haupthämoglobin des Fetus HbF), ist es bei Frühgeburtlichkeit möglich, dass noch kein HbA nachgewiesen werden kann. Analog kann bei einem an einer SCD leidenden Frühgeborenen möglicherweise noch kein HbS nachgewiesen werden. Außerdem scheint der Beginn der Produktion von HbS der Produktion von HbA voranzugehen, so dass eine Verwechslung von Homozygoten und Heterozygoten möglich ist. Nach aktueller Datenlage ist ein sicheres SCD-Screening ab der vollendeten 34.</p>
--	---



# Fragen

	<p>SSW möglich. Da für alle Frühgeborenen unter 32 SSW ohnehin eine Wiederholung des Neugeborenen Screenings empfohlen ist, entsteht ein kritisches Fenster von zwei Wochen, indem das Risiko für falsch-positive Befunde erhöht ist.</p>  <p><b>Abbildung 1:</b> HbA-Anteil bei untransfundierten Kindern mit einem Gestationsalter zwischen 23 und 42 Wochen (aus: NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme - Handbook for newborn laboratories, Januar 2017, Seite 13)</p> <p>Nach Erythrozytentransfusionen ist das HbA vom Spender der Blutkonserve im Blut des Neugeborenen nachweisbar, so dass das Grundprinzip des SCD-Screenings, nämlich das des qualitativen Nachweises der Abwesenheit von HbA bei Anwesenheit von HbS nicht mehr funktioniert. Es sollte daher im Falle einer postnatalen Transfusion angestrebt werden, das Screening vor der Transfusion abzunehmen. Ansonsten ist ein Wiederholungsscreening erforderlich, das zwei, besser drei Monate nach Transfusion erfolgen sollte.</p>
<p>4. Beim etablierten Erweiterten Neugeborenen-Screening wird bei einem auffälligen Wert die Untersuchung anhand der ersten Blutprobe wiederholt. Ist diese Untersuchung erneut auffällig wird eine zweite Blutprobe angefordert und die gleiche Untersuchung</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u> Nein Bei einem auffälligen Wert dient die Wiederholung der Untersuchung aus der ersten Probe der Qualitätssicherung (Ausschluss von Probenverwechslung, technischen Fehlern etc.)</p>





# Fragen

<p>wiederholt. Ist dieses Vorgehen auch für ein Screening auf Sichelzellerkrankheit sinnvoll? (z. B. können dadurch falsch positive Befunde (auch Träger) vermieden werden; abhängig vom Untersuchungsverfahren bzw. Ergebnis der ersten Untersuchung)</p>	<p>Da es sich beim SCD-Screening nicht um eine Untersuchung handelt, bei der das Verhältnis HbS/HbA von Bedingungen wie Ernährungszustand, Alter in Stunden bzw. Lebenstagen bei Blutabnahme oder Medikamenten etc. beeinflusst wird, kann ein auffälliger Befund durch eine zweite Blutabnahme nicht „normalisiert“ werden. Somit sollte bei einem auffälligen Befund in der Erstkarte gleich die Konfirmationsdiagnostik eingeleitet werden.</p> <p>Eine zweite Abnahme ist nur bei zu wenig oder ungeeignetem Material erforderlich.</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u></p> <p>Dieses Vorgehen ist bei Verdacht auf SCD begrenzt sinnvoll, weil die Screening-Methodik so verlässlich ist, dass die Untersuchung einer zweiten Probe im Rahmen der Screening-Prozedur wahrscheinlich kein günstiges Aufwand-Nutzen-Verhältnis hätte.</p> <p>Die Wiederholungstestung aus der gleichen Probe dient dagegen v.a. dazu, eine Verwechslung von Proben im Rahmen der Hochdurchsatztestung auszuschließen (z.B. Stanzling aus der Trockenblutkarte wurde in die Probe eines anderen Kindes „verschleppt“).</p> <p>Ergibt sich auch in der Wiederholungsmessung der gleiche Befund, so besteht ein sehr starker Hinweis auf das Vorliegen einer SCD, dem durch eine definitive Diagnostik nachgegangen werden sollte. Aufgrund der eigenen und der international publizierten Ergebnisse zum Neugeborenen-Screening auf SCD sind falsch-positive Screening-Resultate extrem selten, so dass diese Diagnostik bereits bei einem Hämatologen erfolgen sollte. Er wird in der Regel eine biochemische Hämoglobintrennungstestung und parallel bereits eine molekulargenetische Testung zur Befundsicherung durchführen.</p> <p>Träger unterscheiden sich von Erkrankten dadurch, dass sie das Hämoglobinmuster FAS liefern, während Erkrankte meist das Muster FS (oder FSX mit X = weitere Hämoglobinvariante, z.B. C oder A bei HbS/beta(+)-Thalassämie) liefern. Per Definition wer-</p>
--	---



# Fragen

	<p>den die Hämoglobine in dieser Aufzählung nach ihrem prozentualen Anteil am Gesamthämoglobin geordnet.</p> <p>Bei FSA ist der Anteil von HbS größer als der von HbA, bei FAS ist es genau anders herum. Genträger haben das Muster FAS und sind nicht als falsch-positiv, sondern als richtig-negativ zu werten.</p> <p>Es besteht keine Notwendigkeit, diese Befunde zu kontrollieren.</p>
<p>In der Expertenanhörung wurde ergänzt:</p>	<p>Eine Wiedereinbestellung der Eltern und des Neugeborenen sei für die Abnahme einer zweiten Blutprobe nicht erforderlich. Die Eltern könnten gleich in die Abklärung weitergeführt werden. Das hat den Vorteil, dass die Zeit der Verunsicherung bei den Eltern so kurz wie möglich gehalten wird. Die Befundung in einem Screening auf SCD ist mit der Sicherheit einer Erstliniendiagnostik vergleichbar. In der Konsequenz hätte dieses Vorgehen eine Änderung des Screening-Algorithmus für diese Zielerkrankung zur Folge.</p>
<p><b>Laborverfahren</b></p>	
<p>5. Welches Untersuchungsverfahren (z.B. MS/MS, HPLC, CE) sollte für ein Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen in Deutschland verwendet werden?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u></p> <p>Die mit den drei Methoden erhaltenen Ergebnisse sind gut vergleichbar, wie in verschiedenen Vergleichsstudien (s. z.B. Froemmel et al. 2014, Lobitz et al. 2018) gezeigt werden konnte.</p> <p>Somit sind alle drei für das SCD-Screening in Deutschland geeignet. Auch die Kosten pro Probe sind vergleichbar.</p> <p>Für die MS/MS ergeben sich einige Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durch entsprechende Software-Algorithmen kann die Detektion von Heterozygoten und die Identifikation von anderen Erkrankungen verhindert werden.</li> <li>- Die Methodik als solche ist in allen Laboren etabliert, d.h. es muss keine neue Methodik erlernt werden. Lediglich die Probenvorbereitung unterscheidet sich von der Aufarbeitung der Aminosäuren/Acylcarnitine. Die HPLC und vor allem die CE müsste zumindest in einigen Laboren neu eingeführt werden.</li> <li>- Die MS/MS als Multianalyt-Methode bietet die Möglichkeit, verschiedene Untersuchungen</li> </ul>



# Fragen

	<p>zu kombinieren. So konnte gezeigt werden, dass enzymatische Untersuchungen (Biotinidase, Tyrosinämie Typ I) mit der SCD-Diagnostik kombiniert werden können (ein Stanzling / eine Aufarbeitung / eine Injektion). Eine Kombination mit der Analyse der Aminosäuren/Acylcarnitine ist leider nicht möglich.</p> <p>Es ist allerdings zu bedenken, dass kaum ein Labor über ein wenig genutztes MS/MS verfügen wird, so dass in vielen Fällen ein zusätzliches Gerät angeschafft werden muss. Außerdem ist durch die Verwendung des aufbereiteten tryptischen Verdauers der Eintrag von Matrix in das Massenspektrometer höher. Dies führt zu verkürzten Wartungsintervallen.</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u></p> <p>Die drei genannten Untersuchungsverfahren sind als gleichwertig einzuordnen und alle geeignet, um das SCD-Screening in Deutschland damit durchzuführen. Auch die Kosten pro Probe liegen unserer Erfahrung nach in der gleichen Größenordnung. Ein Vorteil der MS/MS-Untersuchung liegt darin, dass die Methodik für zahlreiche andere Zielkrankheiten genutzt wird und daher in allen Laboren geeignete Massenspektrometer zur Verfügung stehen. Ein weiterer Vorteil der MS/MS ist, dass durch Software-Algorithmen von vorneherein unterbunden werden kann, dass Heterozygote auffallen. Nachteilig ist, dass nicht alle Zielkrankheiten des Neugeborenen-Screening, die per MS/MS detektierbar sind, in einer Messung erfasst werden können, so dass für das SCD-Screening eine separate Messung erforderlich ist. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass die meisten Labore (ein) zusätzliche(s) Massenspektrometer anschaffen müssen.</p>
<p>In der Expertenanhörung wurde ergänzt:</p>	<p>Als Routinekosten wurde pro Probe 2,50 Euro bis 3 Euro angegeben – bezogen auf das MS/MS-Verfahren.</p> <p>Von der Vorgabe des technischen Verfahrens in der RL sollte abgesehen werden, da sowohl das MS/MS als auch das HPLC-Verfahren eine sichere Befundung erlauben. In beiden Laborverfahren kann die Darstellung der Befundung einer Anlagenträgerschaft eingeschränkt werden.</p>



# Fragen

6. Was sind die Vor- und Nachteile der jeweiligen Verfahren? (z. B. Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen mit zweiter Blutprobe, Identifikation von Trägern, Identifikation von anderen Erkrankungen, falsch negative Befunde, gibt es für Deutschland Verfahren bzw. Protokolle zur Festlegung der Cut-off-Werte, Verfahren zur externen QS)

## Frau Dr. Klein

Alle drei Verfahren erzeugen keine technisch bedingten falsch-negativen Ergebnisse.

Die Anforderungen an die Qualität der Probe sind gut vergleichbar; die CE benötigte in der während unserer Studie genutzten Konfiguration etwas mehr Material (4.8 mm Stanzling vs. 3mm für HPLC und MS/MS)

Da die MS/MS mit definierten Peptid-Massen arbeitet und damit eine elektronische Ausgabe von Intensitäten und Quotienten möglich ist, können hier gezielt Heterozygote und andere Erkrankungen ausgeblendet werden.

Bei den beiden anderen Verfahren ist die Überprüfung der Chromatogramme bzw. Pherogramme durch geschultes Personal zur Vermeidung von falsch-negativen Ergebnissen unerlässlich, so dass diese nicht ausgeblendet werden dürfen. Um die Detektion von anderen Erkrankungen und von Heterozygoten zu vermeiden, wären entsprechende Weiterentwicklungen der Methoden bzw. der Auswerteverfahren erforderlich.

## Herr Dr. Lobitz

Leider kann ich die technischen Aspekte dieser Frage nicht vollständig beantworten. Nach meinem Verständnis sind alle drei Messverfahren sehr stabil und verlässlich. Wiederholungsmessungen sind nur aus technischen Gründen nötig. Falsch-positive Befunde haben wir in unseren Studien nicht erhoben. Falsch-negative Befunde sind uns zumindest nicht bekannt geworden.

Alle drei Verfahren detektieren auch andere Hämoglobin-Varianten als HbS sowie HbS-Träger. Es ist eine Eigenart der MS/MS, dass man diese für das Screening irrelevanten Befunde durch Software-Algorithmen ausblenden kann, während sie bei der HPLC und CE in jedem Fall auffallen werden.

Meines Wissens nach gibt es in Deutschland Ringversuche zur Qualitätssicherung in der Hämoglobino-pathie-Diagnostik (z.B. INSTAND e.V.). Diese beziehen sich aber ausschließlich auf Flüssigblutproben und nicht auf die Messung aus Trockenblutkarten. Es



# Fragen

	<p>besteht jedoch die Möglichkeit einer Qualitätssicherung durch eine Kooperation mit anderen europäischen Instituten.</p>
Ergänzung aus der Expertenanhörung:	<p>Für die externe Qualitätssicherung gibt es die Möglichkeit innerhalb des Kompetenznetzwerks der DGNS ‚Ringversuche‘ durchzuführen sowie die Teilnahme an den CDC Atlanta Ringversuchen (Anmeldung erforderlich).</p>
<p>7. Die homozygote Form der Sichelzellerkrankung kann zuverlässig detektiert werden. Wie verhält es sich bei Compound-heterozygoten Sichelzellerkrankungen (z.B. SCD-S/beta-Thalassämie oder SCD-S/C)?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u>                  SCD-S/S, SCD-S/beta0 (null)-Thalassämie oder SCD-S/C können mit derselben Zuverlässigkeit detektiert werden.                  Bei allen drei Methoden können sich Unterschiede bei der Detektion der SCD-S/β+ Thalassämie ergeben. Je nach Festlegung des cut-offs für den Quotienten HbS/HbA wird sich die Zahl falsch-positiver wie auch falsch-negativer Ergebnisse verändern.</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u>                  SCD-S/S, SCD-S/beta(0)-Thalassämie oder SCDS/C können mit derselben Zuverlässigkeit diagnostiziert werden.                  Schwierigkeiten kann die Abgrenzung zwischen HbS Heterozygotie und SCD-S/beta(+)-Thalassämie bereiten, da bei beiden Genotypen HbA und HbS nachweisbar sind, bei der SCD-S/beta(+)-Thalassämie ist der HbS-Anteil jedoch üblicherweise höher als der HbA-Anteil, bei der HbS-Heterozygotie dagegen ist der HbA-Anteil größer als der HbS-Anteil.</p>
<p>8. Wie sehen die Laborparameter und die dazugehörigen Werte für die einzelnen Formen der Sichelzellerkrankung aus? Gibt es Grenzwerte, ab wann die Diagnose einer Sichelzellerkrankung gestellt wird?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u>                  Das Screening stellt zunächst den Verdacht auf eine SCD, die endgültige Diagnose wird erst mit der auf einen auffälligen Befund folgenden Konfirmationsdiagnostik gestellt (s.u. Pkt. 16).                  Bei allen drei Methoden erfolgt der Nachweis von HbS bei gleichzeitiger Abwesenheit von HbA bzw. im Falle einer SCD-S/β+ Thalassämie einer stark erniedrigten Konzentration von HbA.                  Zusätzlich kann HbC detektiert werden.                  Aus den jeweiligen Messgrößen (z.B. Peakflächen im Chromatogramm) werden Quotienten gebildet</p>



# Fragen

	<p>(HbS/HbA, HbC/HbA). Methodenspezifisch werden Grenzwerte ermittelt (cut-offs), die eine saubere Trennung zwischen Verdacht auf SCD und Heterozygotie erlauben</p> <p>(s. z.B. Poster zur ISNS 2018, Publikation in Vorbereitung).</p> <p>Zur klinischen Relevanz anderer Erkrankungen fehlt mir als Chemikerin im Labor die Expertise.</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u></p> <p>Der Verdacht auf eine SCD ergibt sich aus der Konstellation Abwesenheit von HbA bei gleichzeitigem Nachweis von HbF und HbS sowie ggf. einer zweiten Hämoglobin-Variante (z.B. HbC). Es muss daher eine qualitative und (mit Ausnahme der SCD-S/beta(+)-Thalassämie) keine quantitative Aussage getroffen werden.</p>
<p>9. Wie soll bei der Identifikation von anderen Erkrankungen („Beifang“) verfahren werden? Gibt es dazu Zahlen und Erfahrungen aus den deutschen Projekten?</p>	<p><u>Herr Dr. Lobitz</u></p> <p>Die im SCD-Screening erhobenen Nebenbefunde entsprechen weit überwiegend den klinisch irrelevanten Heterozygotien für andere Hämoglobin-Varianten und sollen nicht berichtet werden. Prävalenzen finden sich in unseren Publikationen (Frommel <i>et al</i>, 2014; Lobitz <i>et al</i>, 2014; Lobitz <i>et al</i>, 2019; Lobitz <i>et al</i>, 2018). Klinisch relevant sind dagegen die beta-Thalassaemia major und die schwere beta-Thalassaemia intermedia, die ebenfalls im SCD-Screening durch ein „F only“-Muster auffallen, d.h. es ist nur HbF nachweisbar. Diese Erkrankungen fallen normalerweise postnatal auch rasch klinisch auf, so dass es nicht zwingend notwendig ist, entsprechende Befunde aus dem Neugeborenen-Screening zu berichten. In anderen Ländern ist es jedoch üblich, da es sich ebenfalls um schwere, teilweise lebensbedrohliche Krankheitsbilder handelt.</p>
<p>10. Welche Rolle spielt der Nachweis von HbA. Ist die Abwesenheit von HbA der entscheidende Parameter?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u></p> <p>Bei der MS/MS ist das Hauptkriterium ein Quotient S/A (berechnet aus den Intensitäten der entsprechenden Hb-Peptide) oberhalb des cut-offs. Die weitere Sicherung des Verdachts auf SCD erfolgt durch die Abwesenheit bzw. stark reduzierte Intensität des HbA-Peptides.</p>



# Fragen

	<p>Dies gilt in ähnlicher Weise für die Methoden HPLC und CE in Quotienten aus Flächenprozenten für HbS/HbA.</p> <p>Eine alleinige Abwesenheit von HbA tritt auch bei anderen Hämoglobinopathien auf, sowohl bei klinisch relevanten, wie auch klinisch nicht relevanten Hämoglobinopathien.</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u></p> <p>Die Abwesenheit von HbA ist eines von zwei Kriterien für Verdacht auf eine SCD. Das zweite Kriterium ist der Nachweis der Anwesenheit von HbS.</p>
<p>11. Welche Unterschiede und Limitationen sind bei den einzelnen Laborverfahren zu beachten?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u></p> <p>s. Pkt. 6</p> <p>Ausgabe der Ergebnisse bzw. Ausblenden von unerwünschten Informationen</p> <p>Probendurchsatz in Neugeborenen-Screeninglaboren: Zum Zeitpunkt unserer Studie (2016) war das CE-Gerät nicht geeignet, in einem Labor mit 50.000 Proben / Jahr das tägliche Probenaufkommen mit 1 Gerät über Nacht abzuarbeiten. Hier wären mindestens 2 Geräte erforderlich.</p> <p>Außerdem wurde ein andere Stanzlingsgröße (4.8 mm) und ein anderes Aufarbeitungsformat verwendet (8er Streifen, kein MTP-Format), so dass eine weitere Stanze erforderlich wäre bzw. aufwändiges „Umformatieren“ der Proben erfolgen müsste. Inwieweit hier inzwischen vom Hersteller Anpassungen vorgenommen wurden, entzieht sich jedoch meiner Kenntnis.</p> <p>Das HPLC-Gerät war in 2014 für einen Durchsatz ca. 50.000 Proben/Jahr geeignet und arbeitet mit Mikrotiterplatten (MTP). (Froemmel et al.)</p> <p>Mit einer Laufzeit von ca. 1 min / Probe können die täglichen Proben mittels MS/MS mit einem Gerät sehr gut über Nacht abgearbeitet werden. Es ist kein hochsensitives Gerät erforderlich.</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u></p> <p>Die drei Verfahren HPLC, CE und MS/MS sind weitgehend gleichberechtigt und alle drei zum Screening geeignet. Die Bewertung der technischen Details würde ich jedoch lieber einem Labormediziner überlassen.</p>



# Fragen

<p>12. Wie geeignet sind die unterschiedlichen Laborverfahren für die zuverlässige Detektion der SCD?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u> Alle drei Methoden MS/MS, HPLC und CE werden international für das Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankheit genutzt und haben dort ihre Eignung unter Beweis gestellt. In Deutschland ist die Eignung in mehreren größeren Studien gezeigt worden (Berlin, Hamburg, Heidelberg).</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u> Die drei Methoden sind allesamt zum Screening auf SCD geeignet und finden alleine oder in unterschiedlichen Kombinationen Anwendung in anderen Ländern. In England dürfen die Screening-Labore frei entscheiden, welche Methodiken sie nutzen. Nach dem europäischen Konsensuspapier können alle drei Methoden genutzt werden (Lobitz <i>et al</i>, 2018).</p>
<p>13. Kann zuverlässig zwischen heterozygoten und homozygoten Befunden unterschieden werden? Gibt es dafür festgelegte Grenzwerte?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u> SCD-S/S, SCD-S/C und SCD-S/<math>\beta</math>0 (null)-Thalassämie können zuverlässig detektiert und von den rein heterozygoten FAS unterschieden werden. Die cut-offs sind methodenspezifisch in ausländischen Studien erhoben und durch eigene Untersuchungen bestätigt worden. Als Beispiel s. Poster ISNS 2018 und Froemmel et al. 2014</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u> Ja, die Unterscheidung zwischen heterozygoten und homozygoten Befunden ist zuverlässig möglich. Die methodische Seite kann kompetenter von den Labormedizinern erläutert werden. Compound-heterozygot auftretende Varianten (meist SCD-S/C) werden ebenfalls zuverlässig detektiert. Probleme kann lediglich die SCD-S/beta(+)-Thalassämie bereiten, wenn es eine hohe Restproduktion von HbA durch das beta(+)-Thalassämie-Allel gibt.</p>
<p>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?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u> Für alle drei Verfahren muss jeweils ein eigener Stanzling eingesetzt werden – hierin unterscheiden sich die Verfahren nicht. Bei optimaler Materialabnahme (alle Spots einer Karte gefüllt) bestehen keine Bedenken. Jedoch werden immer wieder sehr knapp betroffene Karten eingesendet, sodass hier ggf. eine Neuabnahme veranlasst werden muss.</p>





# Fragen

	<p>Während für die MS/MS unter Umständen ein halber Stanzling ausreichend ist, benötigt die HPLC einen ganzen Stanzling (3.2mm), die CE etwas mehr Material (4.8 mm Stanzling).</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u></p> <p>Wenn die Karten leitliniengerecht abgenommen werden, bestehen keinerlei Bedenken, da für alle drei Verfahren jeweils lediglich ein 3-mm-Stanzling erforderlich ist. Die praktische Erfahrung zeigt jedoch, dass die Karten oft nicht leitlinienrecht betroffen sind und es dann durchaus vorstellbar ist, dass das Probenmaterial nicht für ein SCD-Screening ausreichend ist.</p>
<p>15. Sind Ihnen externe Qualitätssicherungsmaßnahmen von zertifizierten Laboren bspw. im Rahmen von Ringversuchungen bekannt?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u></p> <p>Ja:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UK NEQAS</li> <li>- CDC Atlanta</li> </ul> <p>In Deutschland sind bisher keine Ringversuche für SCD-Diagnostik aus Trockenblut erhältlich.</p> <p>Es ist möglich, sich bei den o.g. Institutionen an den dort angebotenen Ringversuchen zu beteiligen.</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u></p> <p>Mir sind zwei Ringversuch-Systeme (Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) und INSTAND e.V.) bekannt, die zur Qualitätssicherung für Hämoglobinopathie-Diagnostik aus Flüssigblutproben verantwortlich sind. Für Trockenblut-Diagnostik gibt es meines Wissens nach noch keine Ringversuche. International gibt es aber Qualitätssicherungsinstrumente, die ggf. auch aus Deutschland in Anspruch genommen werden könnten, z.B. United Kingdom National External Quality Assessment (UKNEQAS).</p>
<p>16. Welchen zeitlichen Vorlauf benötigen die Labore, für eine mögliche Implementierung des Screenings auf SCD in das Erweiterte Neugeborenen-Screening?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u></p> <p>Mindestens ½ Jahr</p> <p>Je nach Träger des Labors gelten öffentliche Vergaberichtlinien, so dass ggf. eine EU-weite Ausschreibung erfolgen muss. Damit müssen allein von der Ausarbeitung der Ausschreibung bis zur Zuschlagserteilung mindestens 2 Monate veranschlagt werden.</p>



# Fragen

	<p><u>Herr Dr. Lobitz</u> Diese Frage kann ich nicht kompetent beantworten.</p>
--	---

<b>Abklärungsdiagnostik</b>	
<p>17. Welche weiterführende Diagnostik (Abklärung) wird nach derzeitigem medizinischem Wissensstand angewendet?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u> Zur Konfirmationsdiagnostik gehören nach dem derzeitigen Wissensstand</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutbild mit Retikulozytenzahl,</li> <li>- Hb-Analyse</li> <li>- molekulargenetischer Bestätigung</li> </ul> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u> Zur biochemischen Konfirmationsdiagnostik finden die gleichen Methoden Anwendung, die auch im Screening genutzt werden würden, insbesondere die HPLC und die CE. Gefordert wird die Diagnose mit zwei verschiedenen biochemischen Methoden oder alternativ die molekulargenetische Absicherung.</p>
<p>Ergänzung aus der Expertenanhörung:</p>	<p>Die molekulargenetische Abklärungsdiagnostik ist umgehend erforderlich zur Bestimmung des Genotyps, um die entsprechende Therapie darauf anzupassen.</p>
<p>18. Sind ausreichend medizinisches Personal bzw. spezialisierte Labore verfügbar, um die notwendigen weiterführende Untersuchungen zur Abklärung vornehmen zu können?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u> Entsprechend spezialisierte Labore sind vorhanden.</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u> Ja, Hämoglobinopathie-Diagnostik wird inzwischen von den meisten Diagnostik-Laboren in guter Qualität angeboten. Es gibt darüber hinaus das GPOH-Register Sichelzellerkrankheit, in das alle Patienten eingeschlossen werden können und das eine Referenzdiagnostik offeriert.</p> <p>Die 60 GPOH-Kliniken bieten alle auch eine kinderhämatologische Betreuung an. Darüber hinaus gibt es auch Nicht-GPOH-Kliniken mit hämatologischen Betreuungsangeboten und auch einzelne hämatologisch-orientierte Kinderarztpraxen, z.B. in Berlin und München.</p>



# Fragen

<p>19. Kann in der derzeitigen Versorgungsstruktur sichergestellt werden, dass bei einem auffälligen Screeningbefund eine Abklärungsdiagnostik - möglichst wohnortnah - durchführbar ist?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u> Diesen Punkt kann ich mit meiner Expertise nicht beantworten.</p> <p>Allerdings sollte aus meiner Sicht der Fokus auf qualifizierte Betreuung mit Diagnostik gelegt werden und erst in zweiter Linie auf Wohnortnähe. Der Transport der Blutprobe vom Abnahmeort in ein qualifiziertes Labor ist aus präanalytischer Sicht möglich.</p> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u> Ja, eine wohnortnahe Betreuung ist analog zur Kinderonkologie möglich, da die hämatologische Betreuung überwiegend von den GPOH-Kliniken übernommen werden wird (s. Frage 17). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit über das GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit kostenfreie Beratungs- und Konsiliarleistungen in Anspruch zu nehmen (<a href="http://www.sichelzellerkrankheit.info">www.sichelzellerkrankheit.info</a>).</p>
<p>Ergänzung aufgrund der Expertenanhörung:</p>	<p>Eine Liste von Einrichtungen für die weiterführende Diagnostik wird auch für die Sichelzellerkrankheit erstellt werden können. Diese soll dann den Laboren für eine zeit- und wohnortnahe Weiterleitung der Eltern und Neugeborenen dienen.</p>

<b>Studien</b>	
<p>20. Welche Ergebnisse liegen Ihnen aus abgeschlossenen und ggf. laufenden Studien in Deutschland vor?</p>	<p><u>Frau Dr. Klein</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hohe Prävalenz von SCD in Ballungsgebieten (z.B. Frömmel et al. 2014, Grosse et al. 2016, Kunz et al. 2016, Lobitz et al. 2018)</li> <li>2. Gute Vergleichbarkeit TMS / CE (Lobitz et al. 2018;</li> <li>3. Kombinationsmöglichkeit von SCD-Analysen mit anderen biochemischen Tests (Biotinidase, Tyrosinämie Typ I, s. Poster ISNS)</li> </ol> <p><u>Herr Dr. Lobitz</u> Die bisherigen in Deutschland abgeschlossenen Studien zeigen, dass es in Berlin und Hamburg eine sehr hohe Prävalenz der SCD gibt (ca.</p>



# Fragen

	<p>1:2500) und dass die Prävalenz in den Einzugsgebieten von Screeninglaboren mit ländlicher Komponente (Berlin+Brandenburg, Einzugsgebiet Screening-Labor Heidelberg) niedriger ist.</p> <p>Es zeigte sich darüber hinaus, dass verschiedene Methoden zum Screening auf SCD geeignet sind (HPLC, CE, MS/MS und genetische Testung) und Befunde vergleichbarer Güte liefern.</p> <p>Eine von meiner Gruppe abgeschlossene Studie, deren Ergebnisse wir gerade zur Publikation vorbereiten, zeigt zudem, dass man synchron per MS/MS auf SCD, Biotinidase-Mangel und Tyrosinämie Typ I testen kann.</p>
--	--

<b>Expertenanhörung</b>	
21. Welche Therapieoptionen werden durchgeführt?	<p>Stammzelltransplantation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kurativ</li> <li>- Zeitpunkt: Organsysteme sollten reif sein und noch nicht zu stark geschädigt, um das 2 Lebensjahr</li> <li>- Spender haploid (ein Elternteil) möglich</li> <li>- Graft vs host weniger akut</li> </ul> <p>Gentherapie bekannt, keine lfd. Studien bekannt</p> <p>Bluttransfusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht kurativ</li> <li>- Erzeugt Antikörperbildung gegen das eigene Blut, daher wenige Transfusionen angezeigt</li> </ul> <p>Medikamentöse Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hydroxyurea (HU)</li> <li>- Einziges Medikament</li> <li>- Wirkt über Steigerung HbF-Produktion (F =Fetal) durch Stresserythropoese</li> <li>- Ab 2 Jahre in EU Anwendung</li> <li>- HU ist potenziell krebserregend, aktuell keine Häufung von Krebserkrankungen bei Patienten mit SCD beobachtet (nach ca. 30 jähriger Erfahrung)</li> </ul>
22. Welche Daten werden in dem GPOH-Patientenregister Sichelzellerkrankheit erfasst und wie wird die Vollständigkeit eingeschätzt?	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Seit 1.11.2017 existiert das GPOH-Register</li> <li>- Patientendaten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz darin erfasst</li> <li>- Datensatz bestehend aus: Herkunft der Eltern, Zeitpunkt der Diagnose, Anlass der Diagnose,</li> </ul>



# Fragen

	<p>Verlaufsdaten der Diagnose, Ultraschall des Gehirns, Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vollständigkeit noch nicht sehr gut (500 Patienten in 2 Jahren erfasst, alleine in Deutschland 1000 Patienten)</li> <li>- Nach SZT werden Patienten in das SZT-Register überführt</li> <li>- 1/3 der Patienten im ersten LJ diagnostiziert, 50% der Patienten anlassbezogen</li> </ul>
<p>23. Hinweis der Experten zur Kontrolluntersuchung bei Frühgeborenen:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nach derzeitigen Vorgaben in der Kinder-RL: errechnete 32 SSW</li> <li>- Besser: errechnete 34 SSW, da Wert stabiler hinsichtlich HbF</li> </ul>



# Fragen

## Literatur, Frau Dr. Klein:

Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S (2014)  
Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants.  
Biomed Res Int 2014:695828–695810.  
<https://doi.org/10.1155/2014/695828>

Lobitz S, Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O (2014)  
Incidence of sickle cell disease in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany.  
Eur J Hum Genet 22(8):1051–1053.  
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.286>

Lobitz S, Klein J, Brose A, Blankenstein O, Frömmel C (2018)  
Newborn screening by tandem mass spectrometry confirms the high prevalence of sickle cell disease among German newborns  
*Ann Hematol.* 2019 Jan;98(1):47-53.  
[https://doi: 10.1007/s00277-018-3477-4](https://doi:10.1007/s00277-018-3477-4). Epub 2018 Aug 21

Grosse R, Lukacs Z, Cobos PN, Oyen F, Ehmen C, Muntau B, Timmann C, Noack B (2015) The prevalence of sickle cell disease and its implication for newborn screening in Germany (Hamburg metropolitan area).  
*Pediatr Blood Cancer* 63:168–170.  
<https://doi.org/10.1002/pbc.25706>

Kunz JB, Awad S, Happich M, Muckenthaler L, Lindner M, Gramer G, Okun JG, Hoffmann GF, Bruckner T, Muckenthaler MU, Kulozik AE (2016)  
Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for general newborn screening.  
*Ann Hematol* 95(3):397-402.  
<https://doi.org/10.1007/s00277-015-2573-y>

NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme  
Handbook for newborn laboratories (Stand Jan 2017)  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/585126/NHS\\_SCT\\_Handbook\\_for\\_Newborn\\_Laboratories.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/585126/NHS_SCT_Handbook_for_Newborn_Laboratories.pdf)  
Zugriff am 21.10.2019

Klein J, Brose A, Frömmel C, Lobitz S, Blankenstein O, Turner C, Dalton R N (2018)  
Combined tandem mass spectrometry (TMS) screening method for Biotinidase Deficiency, Tyrosinemia Type I (HT1) and Sickle Cell Disease (SCD) Poster zum 11. ISNS European Regional Meeting, Okt. 2018, Bratislava

# Fragen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Literatur, Herr Dr. Lobitz

Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S (2014) Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants. *Biomed research international* **2014**: 695828

Hustace T, Fleisher JM, Sanchez Varela AM, Podda A, Alvarez O (2011) Increased prevalence of false positive hemoglobinopathy newborn screening in premature infants. *Pediatr Blood Cancer* **57**(6): 1039-43

Lobitz S, Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O (2014) Incidence of sickle cell disease in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany. *Eur J Hum Genet* **22**(8): 1051-3

Lobitz S, Klein J, Brose A, Blankenstein O, Frommel C (2019) Newborn screening by tandem mass spectrometry confirms the high prevalence of sickle cell disease among German newborns. *Ann Hematol* **98**(1): 47-53

Lobitz S, Telfer P, Cela E, Allaf B, Angastiniotis M, Backman Johansson C, Badens C, Bento C, Bouva MJ, Canatan D, Charlton M, Coppinger C, Daniel Y, de Montalembert M, Ducoroy P, Dulin E, Fingerhut R, Frommel C, Garcia-Morin M, Gulbis B, Holtkamp U, Inusa B, James J, Kleanthous M, Klein J, Kunz JB, Langabeer L, Lapoumeroulie C, Marcao A, Marin Soria JL, McMahon C, Ohene-Frempong K, Perini JM, Piel FB, Russo G, Sainati L, Schmutz M, Streetly A, Tshilolo L, Turner C, Venturelli D, Vilarinho L, Yahyaoui R, Elion J, Colombatti R, with the endorsement of EuroBloodNet tERNiRHD (2018) Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol* **183**(4): 648-660



# Fragen

## AG Kinder-RL Sitzung vom 05.12.2019

### Sachverhalt:

Bei einem Screening von gesunden Neugeborenen ist das GenDG hinsichtlich des Zeitpunktes und der Durchführungsverantwortung der Blutabnahme zu beachten. Um den geeigneten Zeitpunkt des Screenings herauszufinden, bedarf es der Betrachtung der Maßnahmen inkl. des zeitlichen Aufwandes, welche sich nach Befundübermittlung anschließen. Insbesondere sind hierbei die Schritte der Abklärungsdiagnostik und der Einbindung der Eltern in das Erlernen der Maßnahmen am Kind einzubeziehen, die erforderlich sind, für die alltägliche Unterstützung um prophylaktisch Infektionen und Krisen zu verhindern bzw. abzumildern. Dies muss auch im Lichte der sensiblen Phase nach einer Geburt betrachtet werden, inwiefern die Compliance der Eltern unterstützt werden kann. Ziel des Screenings ist es, Krisen und Infektionen oder andere klinische Auffälligkeit von den Kindern abzuwenden, da im Expertengespräch übereinstimmend ausgesagt wurde, dass eine erste klinische Manifestation i.d.R. im Alter von 3 Monaten festgestellt wird.

Die AG nimmt diese Informationen dankend zur Kenntnis. Die AG verständigt sich darauf, dass bei dem klinischen Experten Herrn Dr. Lobitz die Darstellung des Vorgehens nach Übermittlung des Screeningbefunds eingeholt werden soll.

Nachfrage bei dem Experten Herrn Dr. Lobitz am 11.12.2019 mit Darstellung des o.g. Sachverhalts.

Mit Schreiben vom 09.01.2020 wurde dem G-BA ein Antwortschreiben übersandt.





## GPOH-KONSORTIUM SICHELZELLKRANKHEIT

GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit | GK Mittelrhein | 56073 Koblenz

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Frau Dr. Sybill Thomas  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

**Antwortadresse:**

GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit  
z.Hd. Dr. med. Stephan Lobitz, MSc  
Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein gGmbH  
Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie  
Koblenzer Str. 115-155  
56073 Koblenz

Telefon (0261) 499 – 2331  
Fax (0261) 499 – 2600  
Email sichelzelle@gk.de

Koblenz, 9. Januar 2020

### Beratungsverfahren „Screening auf Sichelzellerkrankheit“ Ihre Anfrage vom 11. Dezember 2019

Sehr geehrte Frau Dr. Thomas,

ich beziehe mich auf Ihre Email-Anfrage vom 11.12.2019. Im Rahmen des Beratungsprozesses ist die Frage aufgekommen, wann und von wem ein solches Screening am sinnvollsten abgenommen werden sollte? Diese Frage ergibt sich unter anderem aus den Überlegungen, welche Maßnahmen nach der Befundübermittlung notwendig sind und mit welchem zeitlichen Aufwand diese Maßnahmen verbunden sind.

Im Auftrag der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) möchte das GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit Stellung zu dieser Frage nehmen.

#### Hintergrund

Im Laufe der verschiedenen Entwicklungsstadien des menschlichen Organismus treten verschiedene Hämoglobine auf. Jenseits der sechsten Woche der Embryonalentwicklung gibt es nur noch zwei relevante Hämoglobine. Das fetale Hämoglobin (HbF) besteht aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\gamma$ -Ketten, das adulte Hämoglobin (HbA) aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ -Ketten. Die Sichelzellerkrankheit ist eine  $\beta$ -Hämoglobinopathie, die durch eine Punktmutation im  $\beta$ -Globin-Gen (*HBB*) ausgelöst wird und zu einer Veränderung der  $\beta$ -Kette und damit ausschließlich des adulten Hämoglobins (HbA) führt. Durch die Mutation wird ein leicht verändertes adultes Hämoglobin produziert, das als Sichelzell-Hämoglobin (HbS) bezeichnet wird.

Abbildung 1 illustriert den sogenannten Hämoglobin-Switch. Mit diesem Begriff bezeichnet man das physiologische Phänomen, dass das vorgeburtlich bedeutsamere HbF um die Geburt herum langsam verschwindet und bei gesunden Neugeborenen durch HbA bzw. bei Neugeborenen mit Sichelzellerkrankheit durch HbS ersetzt wird. Je höher der Anteil an HbS am Gesamthämoglobin wird, desto wahrscheinlicher wird die Manifestation der



Prof. Dr. med. Holger Cario (Ulm)  
Regine Grosse (Hamburg)  
Dani Hakimeh (Berlin)  
Dr. med. Andrea Jarisch (Frankfurt)  
Prof. Dr. med. Andreas Kulozik (Heidelberg)  
Dr. med. Joachim Kunz (Heidelberg)  
Dr. med. Stephan Lobitz, MSc (Koblenz)  
Dr. med. Lena Overmann (Berlin)

Sichelzellerkrankheit. Erste Beschwerden wurden bislang nicht vor dem dritten Lebensmonat berichtet.

Ein Screening auf Sichelzellerkrankheit soll helfen, die Erkrankung vor ihrer Manifestation zu diagnostizieren. Durch eine Schulung der Eltern und die Einleitung einer konsequenten Infektionsprophylaxe können frühe tödliche und lebensbedrohliche Verläufe weitgehend verhindert werden.

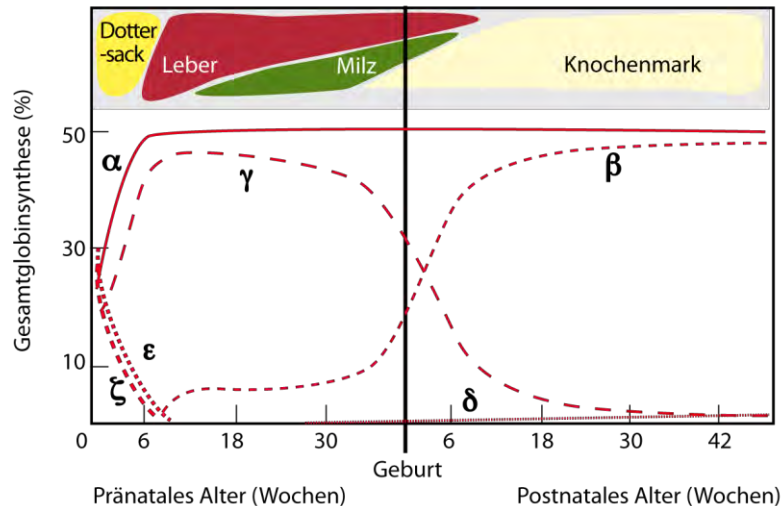


Abb. 1: Hämoglobinketten-Synthese in unterschiedlichen Entwicklungsstadien des menschlichen Organismus (Quelle: Furfur, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7203399>)

### Screeningzeitpunkt

Obwohl sich die Sichelzellerkrankheit erst ab dem vierten Lebensmonat manifestiert, sollte ein allgemeines Screening auf diese Erkrankung bereits bei Geburt gemeinsam mit und mit Verantwortlichkeiten analog dem erweiterten Neugeborenen-Screening erfolgen:

- Das Neugeborenen-Screening ist in Deutschland nicht verbindlich, die Teilnahmequote ist dennoch sehr hoch. Fast alle Kinder werden untersucht. Zu keinem anderen Zeitpunkt gibt es eine so gute Abdeckung der Zielpopulation.
- Die Sichelzellerkrankheit ist in der Zielpopulation ungleichmäßig verteilt. Es ist davon auszugehen, dass nahezu ausschließlich Kinder mit einem familiären Migrationshintergrund von der Erkrankung betroffen sein werden. Ein Screening zu einem späteren Zeitpunkt hätte daher wahrscheinlich zwei ungünstige Effekte:
  - Eltern und/oder Kinderärzte würden möglicherweise entscheiden, dass für bestimmte Kinder mutmaßlich kein Risiko besteht, an einer Sichelzellerkrankheit erkrankt zu sein und auf ein Screening verzichten. Diese Entscheidung hätte in vielen Fällen wahrscheinlich keine angemessene Grundlage. Beispiele:
    - Eltern wissen gar nicht, dass sie einen Migrationshintergrund haben.
    - Eltern/Ärzte schätzen Risiko bei Herkunft aus bestimmten Ländern/Regionen falsch ein.
  - Screening auf Krankheiten ist immer mit Verunsicherung verbunden und führt zu Ängsten vor dem Ergebnis. Durch ein weiteres Screening aller Kinder zu einem späteren Zeitpunkt würden alle Familien zusätzlich zum Neugeborenen-Screening ein zweites Mal belastet.

- Die Sensitivität aller üblicherweise zum Screening auf Sichelzellerkrankheit eingesetzten Methoden ist in der ersten Lebenswoche genauso hoch wie zu einem späteren Zeitpunkt (Ausnahmen: Frühgeborene < 34. Schwangerschaftswochen; alle Neugeborenen, die vor der Blutentnahme eine Erythrozytentransfusion erhalten haben.)
- Aus der Diagnose „Sichelzellerkrankheit“ ergeben sich unmittelbare Konsequenzen. Als rechtfertigend für eine Screeninguntersuchung aller Neugeborenen sehen wir die Notwendigkeit der Initiierung der Infektionsprophylaxe und der Elternschulung zur Früherkennung von schweren Infektionen und akuten Anämie-Episoden.

Die Penicillinprophylaxe sollte bis zum 90. Lebensjahr begonnen werden. Die Eltern bzw. Sorgeberechtigten müssen außerdem in wiederholten Gesprächen über die Bedeutung von Fieber bei Kindern mit Sichelzellerkrankheit und über die Symptome der Anämie und der akuten Hämolyse informiert werden. Dies schließt auch die Schulung in der Milzpalpation zur Früherkennung einer akuten Milzsequestration ein. Die Milzpalpation erfordert Übung, die nur durch wiederholte Durchführung unter Aufsicht erworben werden kann. Darüber hinaus sollten betroffene Kinder einen Notfallausweis nach anliegendem Muster (Abbildung 2) erhalten und die Eltern/Sorgeberechtigten mit Informationsmaterial ausgestattet werden.

All diese Maßnahmen könnten nicht mehr sicher vor der Manifestation einer Sichelzellerkrankheit abgeschlossen werden, falls das Screening zu einem späteren Zeitpunkt, z.B. im Rahmen der U3, erfolgen sollte.

- Im Falle eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit zu einem Zeitpunkt nach dem erweiterten Neugeborenen-Screening müssten sich alle Säuglinge einer weiteren Blutentnahme unterziehen, die mit zusätzlichen Schmerzen, zusätzlichem Aufwand (Aufklärung, Blutentnahme, Befundbesprechung etc.) und zusätzlichen Kosten verbunden wäre.

### Qualitätssicherung

Die deutschen Pilotstudien und die publizierten Studien aus anderen Ländern zum Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankheit zeigen, dass alle Screening-Tests sehr zuverlässig sind und nur sehr wenige falsch-positive Ergebnisse zu erwarten sind. Wir rechnen mit zirka 100-150 positiven Screeningbefunden pro Jahr.

Wir möchten folgende Qualitätssicherungsmaßnahmen anregen:

- Für das Vorgehen nach positivem Screening arbeiten wir gerade eine Handlungsempfehlung aus, die Bestandteil der Neuauflage unserer AWMF-S2k-Leitlinie 025-016 werden soll.
- Die Absicherung eines positiven Screeningbefundes ist eilig, aber kein Notfall. Wir bieten daher gerne an, die Konfirmationsdiagnostik in den Referenzlaboren des GPOH-Konsortiums Sichelzellerkrankheit in Heidelberg und Ulm durchzuführen. Der Befund der Konfirmationsdiagnostik sollte spätestens am 28. Lebensjahr vorliegen.
- Im wahrscheinlichen Fall einer Bestätigung eines positiven Screeningbefundes könnten wir den betroffenen Familien dann eine wohnortnahe kinderhämatologische Betreuung in einer GPOH-Klinik vermitteln. In diesem Zusammenhang möchten wir anregen, die Sichelzellerkrankheit perspektivisch in die Liste der onkologisch-hämatologischen Hauptdiagnosen (Liste 1) der Anlage 1 der „Richtlinie zur Kinderonkologie, KiOn-RL“ aufzunehmen, um sicherzustellen, dass eine Behandlung nur in qualifizierten Zentren durchgeführt wird.
- Außerdem könnten die Betroffenen gleich über einen Einschluss in das nationale Patientenregister informiert und aufgeklärt werden, so dass durch eine prospektive Erfassung des Erkrankungsverlaufs Zusatzinformationen über den tatsächlichen Nutzen des Screenings

generiert werden könnten. Im Register wird schon jetzt der Zeitpunkt der definitiven Diagnose (Ziel:  $\leq 28$ . Lebensjahr) und der Beginn der Penicillinprophylaxe (Ziel:  $\leq 90$ . Lebensjahr) erfasst.

Referenzen für die o.g. Empfehlungen

1. [NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme Standards](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/779994/Sickle_cell_and_thalassaemia_screening_standards_2017.pdf);  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/779994/Sickle\\_cell\\_and\\_thalassaemia\\_screening\\_standards\\_2017.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/779994/Sickle_cell_and_thalassaemia_screening_standards_2017.pdf)
2. Lobitz, S., et al., *Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference*. *Br J Haematol*, 2018. **183**(4): p. 648-660.

Wir hoffen, dass unsere Stellungnahme für den Entscheidungsprozess hilfreich ist und stehen bei weiteren Fragen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med. Stephan Lobitz, MSc (Sprecher)  
für das GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit

Abbildung 2a: Notfallausweis, Vorderseite


<p><b>Patientendaten – Patient data</b></p> <p>Name   Name: _____</p> <p>Geburtsdatum   Date of birth: _____</p> <p>Anschrift   Address: _____</p> <p>Telefon   Phone: _____</p> <p>Im Notfall benachrichtigen   Inform in case of emergency: _____</p> <p>Behandelnde Klinik   Attending clinic: _____</p> <p>Notfall-Telefonnummer Klinik   Emergency phone clinic: _____</p>	<p><b>NOTFALLAUSWEIS EMERGENCY CARD</b></p> <p>CARTE D'URGENCE CARTE DE EMERGENCIA CARTÃO DE EMERGÊNCIA</p> <p><b>Sichelzellerkrankheit und Asplenie</b> Sickle Cell Disease and Asplenia Drépanocytose et Asplénie Anemia falciforme e Asplenia</p> <p><b>Bitte bagatellisieren Sie niemals:</b> Fieber &gt; 38,5 °C Angabe von Schmerzen</p> <p> GPOH-KONSORTIUM SICHELZELLKRANKHEIT</p>
---	---

Abbildung 2b: Notfallausweis, Rückseite

<p><b>Es besteht ein besonderes Risiko für:</b></p> <p>Lebensbedrohliche bakterielle Infektionen</p> <p>Lebensbedrohliche Exazerbation der Anämie, z. B. durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Milzsequestration</li> <li>• aplastische Krisen whrd. Virusinfektionen</li> <li>• akute Hämolysen</li> </ul> <p>Akute Thoraxsyndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klinische Symptomatik einer Pneumonie</li> <li>• respiratorische Insuffizienz</li> </ul> <p>Schlaganfälle auch im Kindesalter</p> <p>Stärkste Schmerzen</p> <p>Alloimmunisierung durch Erythrozyten-Transfusionen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Möglichst immer erweiterte BG Bestimmung ( Duffy, Kidd, MNS, Lewis)</li> </ul>	<p><b>Notfallantibiotikatherapie-Optionen</b></p> <p><b>Bei Kindern:</b></p> <p>p.o. Cefixim 8mg/kgKG in 2 ED</p> <p>p.o. Cefuroxim 20 - 30mg/kgKG in 2 ED</p> <p>i.v. Cefotaxim 100mg/kgKG in 3 ED</p> <p><b>Bei Erwachsenen:</b></p> <p>p.o. Cefixim 400mg in 2 ED</p> <p>p.o. Cefuroxim 1000mg in 2 ED</p> <p>i.v. Cefotaxim 3 - 9 g in 2-3 ED</p>
--	---

## Anlage 3 Abschlussbericht Screening auf Sichelzellerkrankheit

**Von:** Ansgar.Schulz@uniklinik-ulm.de  
**Gesendet:** Mittwoch, 1. Juli 2020 12:57  
**An:** scd  
**Cc:** office@awmf.org; st-gba@awmf.org; v.umlauf@api-ev.eu; horst.von-bernuth@charite.de  
**Betreff:** AW: Stellungnahmerechte einschlägige FG AWMF nach § 92 Abs. 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V | Kinder-RL-Änderung | Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

**ACHTUNG: Hierbei handelt es sich um eine externe E-Mail. Seien Sie achtsam beim Öffnen von Links und Anhängen. Sollten Sie sich unsicher sein, kontaktieren Sie uns gern unter [it@g-ba.de](mailto:it@g-ba.de).**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie unterstützt grundsätzlich die Einführung des Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen. Aufgrund der Zunahme betroffener Patienten in Deutschland und der Notwendigkeit, bereits frühzeitig Vorsorge- und Behandlungsmaßnahmen zu ergreifen ist, die Einführung des Screenings auf Sichelzellerkrankheit medizinisch sinnvoll.

Für den Vorstand der API,

Prof. Dr. Ansgar Schulz  
Vorsitzender der API



**BfDI**

Der Bundesbeauftragte  
für den Datenschutz und  
die Informationsfreiheit

POSTANSCHRIFT Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit  
Postfach 1468, 53004 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstr. 13  
10587 Berlin

per E-Mail an:  
scd@g-ba.de

Dieses Dokument wurde elektronisch versandt und ist nur im  
Entwurf gezeichnet.

HAUSANSCHRIFT Graurheindorfer Straße 153, 53117 Bonn

FON (0228) 997799-1308

FAX (0228) 997799-5550

E-MAIL referat13@bfdi.bund.de

BEARBEITET VON Frau Virks

INTERNET [www.bfdi.bund.de](http://www.bfdi.bund.de)

DATUM Bonn, 16.07.2020

GESCHÄFTSZ. 13-315/072#1114

**Bitte geben Sie das vorstehende Geschäftszeichen  
bei allen Antwortschreiben unbedingt an.**

BETREFF

**Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Absatz 5a SGB V – Änderung der Richtlinie über  
die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern(Kinder-Richtlinie):Screening auf Si-  
chelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

Ihr Schreiben vom 25. Juni 2020

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich danke Ihnen für die Gelegenheit zur Stellungnahme nach § 91 Absatz 5a SGB V.

Eine Stellungnahme gebe ich hinsichtlich der konkreten Änderung der Richtlinie über die  
Früherkennung von Krankheiten bei Kindern nicht ab.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Virks



Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit  
Veterinärstr. 2, 85764 Oberschleißheim

Präsidentin  
Dr. med. Uta Nennstiel MPH

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen  
Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

**Ansprechpartner/E-Mail:**  
Dr. Uta Nennstiel  
uta.nennstiel@lgl.bayern.de

**Durchwahl und Fax:**  
09131 6808 5257

**Datum**  
28. Juli 2020

**Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1 Halbsatz 1 SGB V der einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften, die nicht in der AWMF organisiert sind  
hier: Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

gerne nehmen wir die Gelegenheit wahr, den Beschlussentwurf zur Kinder-Richtlinie aus unserer fachlichen Sicht zu bewerten.

Die DGNS begrüßt die Einführung eines Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung einer Sichelzellerkrankheit und die Aufnahme dieser neuen Zielkrankheit in Abschnitt I „Erweitertes Neugeborenen-Screening“ der Kinder-Richtlinie.

Anmerkung zur Richtlinie:

- **In §17 Abs. 2** der Richtlinie werden zwei bzw. drei Messmethoden für das Screening auf Sichelzellerkrankheit festgelegt. „Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 15 wird mit den Messmethoden Tandemmassenspektrometrie und Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (Kapillarelektrophorese) durchgeführt.“

In den tragenden Gründen wird dies wie folgt begründet: „Zur Frage, welche diagnostischen Testverfahren für ein Screening auf Sichelzellerkrankheit in Deutschland geeignet sind, wurden ergänzend Studien zur diagnostischen Güte betrachtet. Die Datenlage aus diesen Studien reichte nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen. Der positive prädiktive Wert einzelner Studien zeigt aber, dass es geeignete Testverfahren gibt, um Neugeborene mit Sichelzellerkrankheit zu identifizieren (von den mittels Tandem-Massenspektrometrie und Hochleistungsflüssigkeitschromatographie identifizierten Babys waren alle tatsächlich von einer Sichelzellerkrankheit betroffen).“



Allgemein möchten wir festhalten, dass es unabhängig vom Verfahren und von den eingesetzten Methoden immer zu falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen kommen kann. Dies ist im Übrigen auch der Fall bei dem Verfahren mittels Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS), wie in einer Studie der Universität Cardiff berichtet wurde (Moat et al., 2017): Demnach wurden über einen Zeitraum von drei Jahren (Juni 2013 bis Mai 2016) 100.456 Neugeborene mit dem SpotOn HbS Screening Kit untersucht. Die analytische Methodik entsprach dabei den aktuellen Empfehlungen des Herstellers. Es wurden zehn richtig-positive Fälle diagnostiziert, aber es traten auch sechs falsch-positive Fälle auf, für die eine weitere Konfirmationsdiagnostik notwendig war. Daher kann, auch auf Grund der noch relativ niedrigen Zahlen in den Studien mit MS/MS bei keiner Methode von einem PPV von 100% ausgegangen werden. Aus diesem Grund schlägt die DGNS vor, dass mindestens die unten angegebenen Werte als Gütekriterien für ein geeignetes Testverfahren erreicht werden müssen.

Würden in der Kinder-Richtlinie nicht Methoden vorgegeben, sondern stattdessen Gütekriterien, die mindestens denen der genannten Methoden entsprechen, so könnte den Laboren die Möglichkeit eröffnet werden, den technischen Fortschritt zu nutzen und unter den Gesichtspunkten hoher Qualität die jeweils geeignetste Methode auszuwählen. Neue kommerzielle IVD-zertifizierte Methoden zur Bestimmung von Sichelzellerkrankungen mittels Elektrophorese, PCR und MALDI –TOF könnten nach der aktuellen Methoden-Vorgabe des G-BA hingegen selbst bei qualitativer Überlegenheit nicht genutzt werden.

Die DGNS schlägt daher vor, den an § 17, Abs. 2 angehängten Satz wie folgt zu ändern:

**... „Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 15 wird mit einer qualitativ geeigneten Messmethode (Sensitivität > 95%, Spezifität > 99%; z.B. Tandem-Massenspektrometrie, Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie, Kapillarelektrophorese, PCR) durchgeführt...“**

- **In §18 Abs. 2 u. 3** wird bei einem auffälligen Ergebnis im Sichelzellscreening die Veranlassung einer „...dem Befund angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung...“ geregelt.

Der damit verbundene erhebliche Aufwand für Organisation, Beratungsleistung und Nachverfolgung sollte als Trackingaufgabe in §25 klar definiert sein. So haben die Auswertung der DGNS-Daten des ENS der Jahre 2006 bis 2018 gezeigt, dass bei mehr als 11% der positiven Screeningbefunde keine Kontrollkarte abgenommen wurde oder die Durchführung der Konfirmationsdiagnostik unklar ist. Dieser Anteil liegt beim CF-Screening bei knapp 25% (DGNS-Report 2017). Da anzunehmen ist, dass die Problematik beim Sichelzellscreening mindestens so groß ist (keine zweite Testkarte, möglicherweise vermehrt Sprachbarrieren), erscheint der DGNS ein strukturiertes Tracking unverzichtbar. Ansonsten wird der Erfolg des Sichelzellscreenings insgesamt in Frage gestellt.

**Die DGNS schlägt daher vor, diesen erheblichen Aufwand für Organisation, Nachverfolgung und Beratungsleistung als Trackingaufgabe in § 25 zu regeln.**

- **In § 25** sollte als Absatz 4 unbedingt das Tracking als weitere Anforderung an die Labore aufgenommen werden (siehe Begründung zu § 18).
- **§ 27 Laborleistungen:** Mustervordrucke nach Anlage 4 (§27 ab. 1) sind nicht mehr gebräuchlich.

- **§ 28 Anpassung:** Hier wird eine Überprüfung des Erfolges des Neugeborenen-Screenings nach spätestens 2 Jahren gefordert. Nach einem Zeitraum von 2 Jahren wird für eine Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von etwa 2/1000 Neugeborene keine ausreichende Datengrundlage vorhanden sein. Allerdings sollte ein Populations-Screening einer gründlichen Überprüfung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität unterliegen. Für das Screening auf SCD wird aus fachlicher Sicht eine Evaluation nach 3-5 Jahren empfohlen. Um eine aussagekräftige Evaluation zu ermöglichen, halten wir es für wichtig, die hierfür zu dokumentierenden Parameter bereits bei Einführung des Screenings festzulegen. Neben den in § 26 Abs. 4 genannten Parametern sind dies:
  - die eingesetzte Methodik incl. der verwendeten Grenzwerte (ggf. incl. Anpassungen),
  - die Anzahl der falsch und richtig positiven Screeningbefunde stratifiziert nach Schwangerschaftswoche und Alter bei Blutabnahme,
  - Erfassung der im Screening nicht entdeckten Kinder mit SCD, nach Rückmeldung durch das Behandlungszentrum an das Labor bei klinisch diagnostiziertem SCD,
  - Zeitpunkt und Ort der weiteren Diagnostik (endgültige Abklärung in Stufe 1 bzw. Stufe 2 Zentrum), sowie Anzahl der Kinder, von denen keine Daten zur Abklärung der positiven Screeningbefunde vorliegen (lost to follow-up). Hierzu ist eine Rückmeldung der Ergebnisse der Konfirmationsdiagnostik an die Labore bzw. Screeningzentren unerlässlich.
  - Der weiterbehandelnde Arzt und die Laboratorien, die die speziellen Kontrolluntersuchungen zur Bestätigung der Diagnose durchführen, müssen bei jedem pathologischen Screeningergebnis die endgültigen Ergebnisse der Kontrolluntersuchung und die endgültige Diagnose an die Screeninglaboratorien rückmelden.

Das gleiche gilt für die anderen Zielkrankheiten des ENS.

- **Elterneinwilligung:**

Der Satz „Aus dieser Untersuchung allein lassen sich keine Aussagen über familiäre Risiken ableiten“ ist falsch. Wenn so gut wie keine falsch positiven Befunde erwartet werden, besteht in allen Familien bei positivem Screeningbefund eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit.
- Die ungefähren Kosten liegen (bei Verwendung eines IVD-Testkit) bei etwa 5-6 EUR (Netto).
- Die Einführung einer neuen Zielkrankheit und die Umsetzung für alle Neugeborenen erfordert auf Seiten der Labore erhebliche organisatorische und methodische Vorbereitungen. Diese können erst mit der Regelung in der Richtlinie begonnen werden.

Die Labore benötigen daher für die Beschaffung der Hardware und Implementierung der Methode ca. 6 Monate, nachdem die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf SCID beschlossen wurde.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. med Uta Nennstiel MPH  
Präsidentin der DGNS

DGKL e.V. | Geschäftsstelle | Friesdorfer Straße 153, 53175 Bonn  
DGKL e.V. | Geschäftsstelle | Alt Moabit 96a, 10559 Berlin

**PRÄSIDENT** Univ.-Prof. Dr. M. Nauck

[www.dgkl.de](http://www.dgkl.de)

**GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS  
UNTERAUSSCHUSS: METHODEN-  
BEWERTUNG  
GUTENBERGSTRAÙE 13**

Präsident Univ.-Prof. Dr. M. Nauck  
Vizepräsident Univ.-Prof. Dr. H. Renz  
Schatzmeister Prof. Dr. M. Bauer MBA  
Schriftführer Dr. K. Borucki  
Präsidiumsmitglied Dr. J. Hallbach  
Präsidiumsmitglied Prof. Dr. M. Klouche

D-10587 BERLIN

Geschäftsführerin Karin Stempel

E-MAIL: [SCD@G-BA.DE](mailto:SCD@G-BA.DE)

CC: [ST-GBA@AWMF.ORG](mailto:ST-GBA@AWMF.ORG)

04.08.2020

**Stellungnahme der DGKL e.V. gemäß 1. Kapitel § 8 Absatz 2 Satz 1 Buchstabe a) Ver-fO G-BA hier: Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

wir bedanken uns für die Möglichkeit, den Beschlussentwurf zur Kinder-Richtlinie aus unserer fachlichen Sicht zu bewerten. Die DGKL e.V. begrüßt die Einführung eines Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung einer Sichelzellerkrankheit und die Aufnahme dieser neuen Zielkrankheit in Abschnitt I „Erweitertes Neugeborenen-Screening“ der Kinder-Richtlinie und hat folgende Anmerkungen.

**• Änderung in §17 Abs. 2. „Das Screening auf die Zielerkrankung Nummer 15 wird mit den Messmethoden Tandemmassenspektrometrie durchgeführt.“**

Als weitere Messmethoden für das Sichelzellerkrankung-Screening (SCD-Screening) empfehlen wir, neben HPLC auch Elektrophorese aufzunehmen. Weiterhin sind nach unserem Kenntnisstand kommerzielle PCR und MALDI-TOF basierte Verfahren für das SCD-Screening in der finalen Entwicklungsphase.

Wir bitten zu bedenken, dass mit der Beschränkung auf einzelne Testmethoden innovative Testverfahren mit einer möglicherweise besseren Effizienz für das Neugeborenen-Screening nicht genutzt werden können. Durch den Hinweis, dass grundsätzlich IVD-zertifizierte Testkits zu verwenden sind, würde ein Qualitätsstandard definiert, der eine Benennung von Messmethoden nicht mehr erforderlich macht. Für die externe Qualitätssicherung ist die Verfügbarkeit von Ringversuchen für das NGS-Programm durch die deutschen Ringversuchsanbieter zu prüfen.

**• §18 und §25 Vorgehen bei positiven Screeningbefund**

Der Laborarzt ist für die angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung verantwortlich. Der damit verbundene erhebliche Aufwand für Organisation, Beratungsleistung und Nachverfolgung sollte als Trackingaufgabe in §25 klar definiert sein.

• **§ 28 Anpassung**

Für das Screening auf SCD ist aus fachlicher Sicht eine Evaluation nach 5 Jahren sinnvoll, um belastbare Aussagen zu den Qualitätsparametern machen zu können.

• **Beschlussentwurf Seite 4 II. Inkrafttreten der Richtlinie**

Für die Umsetzung der geänderten Kinderrichtlinie wird je nach Verfügbarkeit der zu beschaffenden Analysentechnik und der Testkits mit einem Übergangszeitraum von 3-6 Monaten gerechnet, um die apparativen und organisatorischen Anpassungen für den Start des Sichelzellscreenings vornehmen zu können.

• **Elterneinwilligung**

Da so gut wie keine falsch positiven Befunde erwartet werden, ist für alle betroffenen Familien bei positivem Screeningbefund eine erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit anzunehmen. Der Satz „Aus dieser Untersuchung allein lassen sich keine Aussagen über familiäre Risiken ableiten“ wäre in diesem Fall nicht richtig.

• **Tragende Gründe Punkt 2.5 Wirtschaftlichkeit**

Die ungefähren Kosten pro Screening werden auf 5,00 Euro netto bei Verwendung von Chromatographie mit IVD-Testkit geschätzt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,  
im Auftrag der Mitglieder und des Präsidiums der DGKL



Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Nauck  
Präsident der DGKL



Dr. med. Katrin Borucki  
Schriftführerin der DGKL

-----  
Über die DGKL e. V. ([www.dgkl.de](http://www.dgkl.de))

Die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL) ist die wissenschaftliche Fachgesellschaft der Laboratoriumsmedizin in Deutschland. Als Mitglied der European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) und der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) vertritt sie Deutschland in der Laboratoriumsmedizin in Europa und weltweit.



DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN e.V.

GESELLSCHAFT FÜR  
PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE  
UND HÄMATOLOGIE



DGKJ e.V. | Geschäftsstelle | Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste  
Leistungen  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

via E-Mail: [scd@g-ba.de](mailto:scd@g-ba.de)

**Geschäftsstelle der DGKJ**

Chausseestr. 128/129  
10115 Berlin  
Tel. +49 30 3087779-0  
Fax: +49 30 3087779-99  
info@dgkj.de | www.dgkj.de

**Geschäftsstelle der GPOH**

Chausseestr. 128/129  
10115 Berlin  
Tel. +49 3027590219  
Fax: +49 3027590221  
g.mechelk@gpoh.de |  
www.gpoh.de

Berlin, 03.08.2020

### **Stellungnahmerecht der DGKJ**

**gemäß 1. Kapitel § 8 Absatz 2 Satz 1 Buchstabe a) VerFO G-BA hier:  
Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kin-  
dern (Kinder-Richtlinie): Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugebore-  
nen**

den Beschlussentwurf zur Änderung der Kinderrichtlinie (Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen) und die hierfür aufgeführten „Tragenden Gründe“ begrüßen die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) und die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) außerordentlich. Wir sind davon überzeugt, dass die Einführung eines Screenings auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen dazu geeignet ist, betroffene Kinder frühzeitig nach der Geburt und vor Einsetzen lebensgefährlicher Komplikationen zu identifizieren und dann langfristig zu schützen.

Damit die Bestätigungsdiagnostik und reibungslose Einleitung der therapeutischen Maßnahmen ohne Zeitverlust erfolgen können, sind unserer Meinung aber zusätzlich Qualitätssicherungsmaßnahmen notwendig. Diese, wie auch einige weitere fachliche Ergänzungen zu Ihrem Beschlussentwurf, haben wir im Folgenden zusammengefasst.

### **Anmerkungen zum Dokument „Beschlussentwurf“:**

Der wichtigste noch zu verbessernde Punkt ist die Frage der Methodik. Hier wurden in den letzten Jahren für das Screening auf Sichelzellerkrankheit zusätzlich zur HPLC neue vielversprechende Verfahren entwickelt, so die Tandemmassenspektrometrie (MS/MS), die Kapillarelektrophorese und der primäre Mu-

## Anlage 3 Abschlussbericht Screening auf Sichelzellerkrankheit

tationsnachweis. Global bestehen für die HPLC mit Abstand die meisten Erfahrungen mit vielen Millionen Untersuchungen, für die anderen Methoden sind die verfügbaren Daten teilweise deutlich geringer, aber durchweg überzeugend. Einige dieser Verfahren erscheinen besser für den Hochdurchsatz automatisierbar, präziser und evtl. auch kostengünstiger als die HPLC.

Es ist auf keinen Fall so, dass aktuell eine gut begründbare Stellungnahme für eine Methodik gegenüber der anderen möglich ist. Speziell für die MS/MS ist anzumerken, dass die derzeit verfügbaren Ringversuche nicht für Tandemmassenspektrometrie ausgelegt sind.

Wir empfehlen daher dem G-BA, auf die Vorgabe von Methoden zu verzichten und in Punkt 2 stattdessen Qualitätsvorgaben zu machen. Dies eröffnet den Laboren die Möglichkeit, sich unter den Gesichtspunkten der Wirtschaftlichkeit und Qualität die jeweils beste Methode auszuwählen und den technischen Fortschritt zu nutzen.

### **Anmerkungen zum Dokument „Auszüge aus der Kinder-Richtlinie Abschnitt C“:**

In § 13 plädieren wir an beiden Stellen für die Formulierung „Defekte des Blut- und Immunsystems“ anstelle von „Hämoglobinopathien und Defekten des Immunsystems“. Der Begriff „Hämoglobinopathien“ ist so speziell, dass er von vielen wahrscheinlich nicht verstanden wird. Und die, die ihn verstehen, könnten denken, dass die Thalassämien ebenfalls Zielerkrankungen sind, was aber nicht der Fall ist.

In § 17 plädieren wir dafür, für die Sichelzellerkrankheit keine spezifischen Labormethoden vorzuschreiben (siehe oben).

In § 24 erübrigt sich unseres Erachtens die Aufführung weiterer Labormethoden neben der Tandemmassenspektrometrie (Begründung siehe oben). Die im Neugeborenen-Screening verwendeten konventionellen Laboruntersuchungsverfahren (immunometrische Tests, Radioimmunoassays/ Fluoroimmunoassays, photometrische und fluorometrische Tests sowie quantitative oder semi-quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR)) müssten ansonsten auch aufgeführt werden, was unseres Erachtens entbehrlich ist und bei möglichen Neuentwicklungen von Einzeltestverfahren zu unnötigen Problemstellungen führen würde.

§28 (1). Wir empfehlen hier dringend eine Evaluation des Screenings auf die Sichelzellerkrankheit nach drei bis fünf Jahren vorzusehen. Die in §26 (4) geforderten Qualitätsberichte allein erlauben keine umfassende Beurteilung der Prozessqualität und keine aussagekräftige Evaluation zur Effektivität des Screenings.

### **Anmerkungen zum Dokument „Tragende Gründe zum Beschlussentwurf“:**

Der wichtigste noch zu verbessernde Punkt ist die Frage der Methodik (s. o. Anmerkungen zum Dokument Beschlussentwurf). Wie in dem Dokument „Tragende Gründe zum Beschlussentwurf“ richtigerweise auf Seite 40 in Punkt 6 „Fazit zur Frage, welche diagnostischen Testverfahren für ein Screening auf Sichelzellerkrankheit in Deutschland geeignet sind“, festgestellt wurde, „reicht die Datenlage aus diesen Studien nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen“. Wir empfehlen daher, auf die Vorgabe von Methoden zu verzichten und stattdessen Qualitätsvorgaben zu machen.

## Anlage 3 Abschlussbericht Screening auf Sichelzellerkrankheit

Abschließend wollen wir die Gelegenheit benutzen, auch bei Einführung dieses Screenings wieder darauf hinzuweisen, dass die Effektivität des Screenings entscheidend davon abhängt, dass positive Screeningbefunde zeitnah und kompetent abgeklärt werden. Wir plädieren daher dafür, in § 22 das Tracking mit aufzunehmen. Gerade im Hinblick auf die von Sichelzellerkrankheit am häufigsten betroffenen Bevölkerungsgruppen ist dringlich ein Tracking zu fordern, das eine mögliche fehlende Wahrnehmung einer Kontrolluntersuchung bzw. Konfirmationsdiagnostik aufgrund sprachlicher und sozialer Barrieren bei den Eltern durch direktes Tätigwerden der Screeninglabore ausgleicht und so den Nutzen der genetischen Reihenuntersuchung sicherstellt.

Dieses Tracking zur Nachverfolgung auffälliger Ergebnisse könnte unter § 22 (4) als Aufgabe den Screeninglaboren, soweit möglich in Zusammenarbeit mit regionalen Trackingzentren, zugeordnet werden. Aufgabe der Labore wäre dann die Sicherstellung, dass die Eltern über den auffälligen Befund bzw. eine notwendige Wiederholungsuntersuchung über dokumentierte festgelegte Abläufe informiert werden, auch wenn der Kontakt der verantwortlichen ärztlichen Person oder des Behandlungszentrums zu den Eltern abgebrochen ist. In diesem Fall muss es dem Screeninglabor möglich sein, die Eltern direkt zu kontaktieren, um den Erfolg der genetischen Reihenuntersuchung zu gewährleisten. Eine Einwilligung der Eltern zu einer Kontaktaufnahme durch das Screeninglabor könnte im Rahmen der Einwilligung zum Screening eingeholt werden.

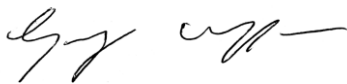
Diese Stellungnahme wurde von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) gemeinsam mit der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) erarbeitet und wird von der Deutschen Gesellschaft für Perinatalmedizin e. V. (DGPM) und der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e. V. (API) unterstützt.

Für das uns entgegengebrachte Vertrauen danken wir Ihnen. Sehr gern stehen wir Ihnen auch für die künftige Zusammenarbeit und als Ansprechpartner zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Ingeborg Krägeloh-Mann  
Präsidentin der DGKJ



Prof. Dr. Georg F. Hoffmann  
Vors. DGKJ-Screeningkommission



Dr. Stephan Lobitz  
Sprecher GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel.: 030 27876089-0  
Fax: 030 27876089-18  
info@dgho.de

5. August 2020

**Stellungnahme zum Beschlussentwurf**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie):**

**Screening auf Sichelzellerkrankheit (SCD) bei Neugeborenen**

**Stand 25. 6. 2020**

Sehr geehrte Damen und Herren!

Wir begrüßen den Beschlussentwurf zum Screening auf Sichelzellerkrankheit (SCD) bei Neugeborenen, und die Gelegenheit zur Stellungnahme.

Inzidenz und Prävalenz der Sichelzellerkrankheit sind in den letzten Jahren aufgrund von Immigration aus Regionen, in denen diese Erkrankung endemisch ist, deutlich gestiegen. Aus der Pädiatrie wurden in Deutschland vermehrt Todesfälle berichtet. In der internistischen Medizin steht bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheit vor allem die hohe Morbidität mit rezidivierenden Schmerzen im Skelettsystem bzw. Schmerzkrisen durch Gefäßverschlüsse, akutes Thorax-Syndrom, hämolytischer Anämie, Niereninsuffizienz, pulmonaler Insuffizienz, aseptischen Knochennekrosen, Osteoporose, Retinopathie, stummen ZNS-Infarkten mit neuro-psychiatrischer Symptomatik, Ulcera cruris u. a. im Vordergrund. Dies führt vor allem in Ballungsgebieten zu spürbaren Mehrbelastungen in den Notaufnahmen.

Zum Beschlussentwurf und den beigefügten Dokumenten haben wir diese Anmerkungen:

Richtlinie

§ 18 (3)

Der Beschlussentwurf schließt eine zweite Laboruntersuchung nach positivem Screening-Befund in der ersten Untersuchung aus. Hintergrund sind aus Deutschland stammende Daten [1]. Die Formulierung des Ausschlusses einer zweiten Laboruntersuchung ist missverständlich. Gemeint ist der Ausschluss einer Wiederholung des Screenings. Wir schlagen folgende Änderung vor:

---

Geschäftsführender Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender  
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand  
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand  
PD Dr. med. Ingo Tamm



(3) Abweichend von Absatz 2 ist keine zweite ... durchzuführen. Ergibt dieses Screening einen positiven Befund, ist eine dem Befund angemessene unverzügliche **Konfirmationsdiagnostik** (statt Abklärung) und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen.

### Anlage 3

#### Elterninformation zum erweiterten Neugeborenen-Screening

Unter der Frage „Können diese Krankheiten geheilt werden?“ fehlt der Hinweis auf die allogene Stammzelltransplantation. Sie gehört in Deutschland zum Standard in der Therapie von jungen Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankheiten. Die langfristige krankheitsfreie Überlebensrate liegt derzeit bei 90->95% [2].

Die genannten Stoffwechseldefekte, endokrinen Störungen sowie Blut- und Immundefekte sind angeboren und können **nach dem derzeitigen Stand des Wissens** nicht geheilt werden. ... Spezialisten stehen für die Beratung und Betreuung im Verdachts- oder Krankheitsfall zur Verfügung. **Bei einigen Erkrankungen wie der Sichelzellerkrankheit besteht die Möglichkeit der Heilung durch eine allogene Stammzelltransplantation.**

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass das Screening selbst, d.h. die Laborleistung, nur ein winziger Baustein im Gesamtkonzept der optimalen Versorgung dieser Kinder ist. Diese beginnt mit der Information der Eltern. Personalknappheit an den Kliniken, fehlendes Wissen über die Sichelzellerkrankheit auch bei den Ärztinnen und Ärzten, sprachliche Hürden, ethnische Besonderheiten - das sind nur einige der Probleme die es zu bedenken und zu lösen gilt um verlässlich und zeitnah Kontakt zu den betroffenen Familien zu realisieren, eine umfassende Aufklärung der Eltern zu bewerkstelligen und das Kind einer optimalen Behandlung und Betreuung zuzuführen.

Zur wirksamen Umsetzung sind umfassende Konzepte zur Optimierung der gesamten Versorgungskette erforderlich.

### Literatur

1. Lobitz et al.: Newborn screening by tandem mass spectrometry confirms the high prevalence of sickle cell disease among German newborns. Annals of Hematology 98:47-53, 2019. DOI: [10.1007/s00277-018-3477-4](https://doi.org/10.1007/s00277-018-3477-4)
2. Al Kassim D, Sharma D: Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: The changing landscape. Hematol Oncol Stem Cell Ther 4:259-266, 2017. DOI: [10.1016/j.hemonc.2017.05.008](https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.008)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Frau Dr. R. Dickerhoff erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand



## **Stellungnahme der Bundesärztekammer**

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V

zur Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

Berlin, 06.08.2020

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

# Anlage 3 Abschlussbericht Screening auf Sichelzellkrankheit

Stellungnahme der Bundesärztekammer  
zur Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie):  
Screening auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen

---

## Hintergrund

Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 25.06.2020 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgefordert, eine Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V über eine Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) – Screening auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen - abzugeben.

Ziel des Beschlusssentwurfs ist die Aufnahme eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS).

Zur Feststellung der Evidenz hatte der G-BA hierzu auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Im dort resultierenden Abschlussbericht vom 25.07.2019 wird als Fazit befunden, dass ein Neugeborenen-Screening auf Sichelzellkrankheit, an das sich weitere Interventionen wie eine Angehörigenschulung und infektionsprophylaktische Maßnahmen anschließen, im Vergleich zu keinem Screening einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Vermeidung von Todesfällen unter den betroffenen Kindern zeige.

Der G-BA folgt dieser Einschätzung ebenso wie der Darstellung, dass mehrere diagnostische Testverfahren geeignet sind, Neugeborene mit Sichelzellkrankheit im Rahmen des in Deutschland durchgeführten Neugeborenen-Screenings zu identifizieren.

## Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschlusssentwurf wie folgt Stellung:

Die Bundesärztekammer unterstützt im Grundsatz den Beschlusssentwurf zur Einführung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings.

Die Bundesärztekammer weist jedoch anlässlich dieser Ergänzung erneut darauf hin, dass sie die Einhaltung der Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG), insbesondere des Arztvorbehaltes gemäß § 7 GenDG, nicht zuletzt im Interesse der Versorgungsqualität für unabdingbar hält.

Soweit das Erweiterte Neugeborenen-Screening genetische Reihenuntersuchungen beinhaltet und die Untersuchung daher dem GenDG unterfällt, müssten dessen Voraussetzungen eingehalten werden. Dies gilt auch für die beabsichtigte Aufnahme der Sichelzellenkrankheit in den Katalog der Zielkrankheiten des Erweiterten Neugeborenen-Screenings. Zwar ist das medizinische Interesse erkennbar und nachvollziehbar, so früh wie möglich und auch in Situationen, in denen Ärzte nicht anwesend sind, die Untersuchung vornehmen zu können. Dies darf aber im Interesse der Versorgungsqualität und der Wirksamkeit einer notwendigen informierten Einwilligung nicht dazu führen, dass zwingende gesetzliche Bestimmungen umgangen werden.

Das GenDG sieht für genetische Untersuchungen in mehreren Vorschriften einen Arztvorbehalt vor (insb. § 7 Abs. 1 S. 1 Alt. 1 GenDG, aber auch § 8 Abs. 1 S. 1, § 9 Abs. 1 S. 1 i.V.m. § 3 Nr. 5 GenDG). Ausnahmen davon sind nicht statuiert. Insbesondere ist eine Delegation z. B. der Aufklärung an eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger nicht zulässig. Aufklärung und Beratung sollten vielmehr durch entsprechend qualifizierte Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Soweit daher in der Kinder-Richtlinie (insb. in § 16 Abs. 1 S. 2 und Abs. 3) Abweichungen bestimmt werden, sind diese nicht mit höherrangigem Gesetzesrecht vereinbar. Die vorgesehene Rückfragemöglichkeit kann schon aus zeitlichen Gründen eine wirksame

## Anlage 3 Abschlussbericht Screening auf Sichelzellerkrankheit

Stellungnahme der Bundesärztekammer  
zur Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie):  
Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen

---

„informierte“ Einwilligung vor der Untersuchung nicht zur Folge haben. § 16 Abs. 1 S. 2 Kinder-Richtlinie wäre daher – nach wie vor – zu streichen.

Im Zuge der Anpassung der Kinder-Richtlinie an das GenDG hatte die Bundesärztekammer bereits in ihrer Stellungnahme vom 25.10.2010 auf diese Abweichungen vom GenDG hingewiesen.

Bezüglich der Frage der einzusetzenden Testverfahren unterstützt die Bundesärztekammer die Position der DKG, wonach Tandemmassenspektrometrie, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie und Kapillarelektrophorese eingesetzt werden können. Alle drei Verfahren gelten als international etabliert.

Nur bedingt nachvollziehbar ist der exklusive Verzicht (siehe § 18 Abs. 3) auf eine Konfirmationsdiagnostik für positive Screeningproben auf Sichelzellenkrankheit - alle anderen 14 Ziel-krankheiten des Erweiterten Neugeborenen-Screenings sehen eine solche Bestätigung regelhaft vor. Der Verweis in den tragenden Gründen auf die Zuverlässigkeit der Testverfahren trägt nur bedingt, da auch andere Umstände, und sei es die Verwechslung eines Probenröhrchens im Labor, ein Ergebnis beeinflussen können. Die S2k-Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie und der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (AWMF-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“) beispielsweise äußert sich unmissverständlich dahingehend, dass zur Validierung eines positiven Screeningbefundes eine neue Blutprobe abgenommen werden muss. Für die Konfirmationsdiagnostik kämen dann auch molekulargenetische Untersuchungen in Betracht.

Vor diesem Hintergrund ist erneut zurückzukommen auf die Hinweise zur Beachtung des Gendiagnostikgesetzes. In den tragenden Gründen des vorliegenden Beschlussentwurfs wird im Abschnitt 2.3 zunächst hervorgehoben, dass *„unter dem Begriff ‘Sichelzellerkrankheit’ alle Phänotypen mit Krankheitswert zusammengefasst“* würden, um dann weiter auszuführen, dass *„laut Gendiagnostikgesetz der Identifikation einer heterozygoten Anlagenträgerschaft des untersuchten Kindes als Zufallsbefund – aufgrund der Zweckbestimmung des Screenings – nichts entgegen“* stünde.

Dies ändert aber nichts daran – und genau so wird es auch in der erwähnten Leitlinie „Sichelzellerkrankheit“ ausgeführt –, dass auch die Untersuchung von Genprodukten, d. h. auch die Durchführung von Hämoglobinanalysen und nicht nur die molekulargenetische Analyse der Globingene, eine genetische Analyse gemäß § 3 Nr. 2 Buchstabe c GenDG und somit eine genetische Untersuchung im Sinne des Gesetzes (§ 3 Nr. 1 GenDG) darstellt.

# Anlage 3 Abschlussbericht Screening auf Sichelzellerkrankheit



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: [scd@g-ba.de](mailto:scd@g-ba.de)  
[REDACTED]

Ihr Schreiben vom  
25. Juni 2020

Durchwahl  
-142

Datum  
06. August 2020

## **Stellungnahmerecht der Bundeszahnärztekammer gemäß §§ 91 Abs. 5, Abs. 5a, 137f Abs. 2 Satz 5 und Abs. 8 Satz 2 SGB V zu Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses**

### **Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

[REDACTED]

vielen Dank für die durch den Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) übersendeten Unterlagen zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss geplanten Änderung der Kinder-Richtlinie zum Thema „Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen“.

Da die zahnärztliche Berufsausübung von den geplanten Änderungen 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

**Von:** Schaefer, Birgit <Schaefer@vdgh.de>  
**Gesendet:** Donnerstag, 6. August 2020 16:38  
**An:** scd  
**Cc:** Walger, Martin (Dr.)  
**Betreff:** Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Screening auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen

**ACHTUNG: Hierbei handelt es sich um eine externe E-Mail. Seien Sie achtsam beim Öffnen von Links und Anhängen. Sollten Sie sich unsicher sein, kontaktieren Sie uns gern unter [it@g-ba.de](mailto:it@g-ba.de).**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der VDGH begrüßt die Erweiterung des Neugeborenscreenings um die Testung auf die Sichelzellenkrankheit, verzichtet aber auf die Abgabe einer inhaltlichen Stellungnahme zu den vorgelegten Beschlusssentwürfen.

Freundliche Grüße  
Birgit Schäfer

Rechtsanwältin  
Stellv. Geschäftsführerin



Neustädtische Kirchstr. 8  
10117 Berlin  
Tel: 030-200 599 45  
Mobil: 0160-7442469  
Fax: 030-200 599 49  
Email: [schaefer@vdgh.de](mailto:schaefer@vdgh.de)  
[www.vdgh.de](http://www.vdgh.de)  
<https://www.facebook.com/VDGH.Diagnostica>

\*\*\*\*\*

**Datenschutzhinweis:** Zur Erfüllung unserer Informationspflichten bezüglich der Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten verweisen wir auf unsere [Datenschutzbestimmungen](#). Dort finden Sie auch Erläuterungen, wie Sie Ihre Rechte als Betroffener (z.B. Auskunfts-, Berichtigungs- oder Widerspruchsrechte) geltend machen können.

**Privacy notice:** Complying with our information obligations regarding the processing of your personal data, we would refer you to our [data protection rules](#) where you will also find explanations on how you can exercise your rights as the data subject (e.g. rights of access, rectification or objection).



Robert Koch-Institut | Nordufer 20 | 13353 Berlin

Gendiagnostik  
- Geschäftsstelle der Gendiagnostik-Kommission -

An den Gemeinsamen Bundesausschuss  
Abt. M-VL  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin

per E-Mail an [scd@g-ba.de](mailto:scd@g-ba.de) und [REDACTED]

**Hinweise der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zum Beschlussentwurf des G-BA zur Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen**

06.08.2020

Geschäftsstelle der GEKO  
[gendiagnostik@rki.de](mailto:gendiagnostik@rki.de)  
Tel.: 030 18754-2828  
Fax: 030 1810754-2829

Sehr geehrte Damen und Herren,

Besucheranschrift  
Nordufer 20  
13353 Berlin

vielen Dank für die frühzeitige Übersendung folgender Unterlagen am 25.06.2020:

- Beschlussentwurf zur Änderung der Kinder-RL: Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen,
- Tragende Gründe zum Beschlussentwurf zur Änderung der Kinder-RL: Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen,
- Auszüge aus der Kinder-RL: Kapitel I. Erweitertes Neugeborenen-Screening sowie Anlage 3 der Kinder-RL: Elterninformation zum erweiterten Neugeborenen-Screening.

Robert Koch-Institut  
zentrale@rki.de  
Tel.: +49 (0)30 18754-0  
Fax: +49 (0)30 18754-2328  
[www.rki.de](http://www.rki.de)

Die GEKO hat sich mit diesen Unterlagen befasst und möchte folgende Hinweise geben:

1. Zur Kinder-Richtlinie

Gerade im Hinblick auf die von Sichelzellerkrankheit am häufigsten betroffenen Bevölkerungsgruppen ist dringlich ein Tracking zu fordern, das eine mögliche fehlende Wahrnehmung einer Kontrolluntersuchung bzw. Konfirmationsdiagnostik aufgrund sprachlicher und sozialer Barrieren bei den Eltern durch direktes Tätigwerden der Screeninglabore ausgleicht und so den Nutzen der genetischen Reihenuntersuchung sicherstellt.

Dieses Tracking zur Nachverfolgung auffälliger Ergebnisse könnte unter § 25 Abs. 4 als Aufgabe den Screeninglaboren, soweit möglich in Zusammenarbeit mit regionalen Trackingzentren, zugeordnet werden. Aufgabe der Labore wäre dann die Sicherstellung, dass die Eltern über den auffälligen Befund bzw. eine notwendige Wiederholungsuntersuchung informiert werden, auch wenn der Kontakt der verantwortlichen ärztlichen Person oder des Behandlungszentrums zu den Eltern

Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.



abgebrochen ist. In diesem Fall muss es dem Screeninglabor möglich sein, die Eltern direkt zu kontaktieren, um den Erfolg der genetischen Reihenuntersuchung zu gewährleisten. Die notwendige Einwilligung der Eltern zu einer Kontaktaufnahme durch das Screeninglabor könnte im Rahmen der Einwilligung zum Screening eingeholt werden.

In Bezug auf §§ 26 und 28 der Kinder-Richtlinie möchte die GEKO darauf hinweisen, dass in der Neufassung ihrer Richtlinie zu den genetischen Reihenuntersuchungen in Abschnitt III Nr. 6 und Nr. 7 die Anforderungen an die Qualitätssicherung und Evaluation formuliert sind. Daher empfiehlt die GEKO, dass dies von Seiten des G-BA in der Kinder-RL umgesetzt wird, um den jeweils aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik sicherzustellen.

In § 28 der Kinder-Richtlinie könnte spezifiziert werden, was als Erfolg des Screenings auf Sichelzellerkrankheit angesehen wird und welche Parameter zur Überprüfung der Zielerreichung erfasst werden müssen.

### 2. Zur Elterninformation

Wie die GEKO bereits in ihrer veröffentlichten Stellungnahme zum SCID-Screening vom 23.11.2018 angemerkt hat, fehlt in der Elterninformation die wichtige und notwendige Information, dass die meisten untersuchten Zielkrankheiten des Erweiterten Neugeborenen-Screenings genetisch bedingt sind. In seinen Tragenden Gründen zur Sichelzellerkrankheit weist der G-BA unter Abschnitt 2.3 selbst drauf hin, dass das Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen dem Zweck der Identifikation einer rezessiv vererbten Erkrankung dient.

Die Formulierung „Aus dieser Untersuchung allein lassen sich keine Aussagen über familiäre Risiken ableiten“ ist fachwissenschaftlich unzutreffend, weil dies in bestimmten Fällen möglich ist (z.B. bei Tyrosinämie Typ I und SCID).

Die GEKO hält daher folgende Änderung für zwingend erforderlich: „Die meisten der untersuchten Erkrankungen sind erblich (genetisch) bedingt. Aus dieser Untersuchung allein lassen sich jedoch in der Regel keine Aussagen über familiäre ~~Risiken~~ Veranlagungen ableiten.“

### 3. Redaktionelle Änderungen

Im Übrigen schlägt die GEKO folgende redaktionelle Änderungen vor:

#### a) In der Elterninformation

- im Abschnitt „Auf welche Krankheiten wird untersucht?“ eindeutiger zu formulieren: „In der Summe findet man bei ungefähr einem von 1000 Neugeborenen eine dieser angeborenen Erkrankungen.“
- im Abschnitt „Können diese Krankheiten geheilt werden?“ folgende Formulierung klarer zu fassen: „Die Behandlung besteht in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankung z. B. in einer Spezialdiät oder der Einnahme von bestimmten Medikamenten oder in der Beratung und Anleitung ~~von der~~ Eltern zur Durchführung präventiver Maßnahmen ~~für die Eltern~~.“



b) In den Tragenden Gründen

- in Abschnitt 2.3 korrekt formulieren: „Das Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen dient dem Zweck der Identifikation einer rezessiv vererbten Erkrankung, die bei homozygotem als auch compound-heterozygotem Vorliegen der genetischen Eigenschaft ~~Erbgang~~ zu gesundheitlichen Störungen führt.“

Diese Hinweise 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

## **Genetische Reihenuntersuchung zur Früherkennung der Sichelzellkrankheit im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings**

### **Stellungnahme der GEKO gemäß § 16 Abs. 2 GenDG**

Die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) hat die vom Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) abgestimmten Unterlagen vom 20.11.2020 zum „Screening auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen“ gemäß § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG) geprüft und bewertet.

Nach § 16 Abs. 1 GenDG darf eine genetische Reihenuntersuchung nur vorgenommen werden, wenn sie auf eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung zielt, „die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann“.

Mit der genetischen Reihenuntersuchung auf Sichelzellkrankheit (SCD) bei Neugeborenen soll eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts erreicht werden, an den sich weitere Interventionen wie eine Angehörigenberatung und infektionsprophylaktische Maßnahmen anschließen. Internationale Screening-Programme zeigen, dass durch frühe Interventionen die Anzahl der Todesfälle mit SCD deutlich gesenkt werden kann.

Die GEKO befürwortet daher den ihr am 20.11.2020 vorgelegten Beschluss über die genetische Reihenuntersuchung auf Sichelzellkrankheit. Die von der GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG durch Prüfung und Bewertung zu beantwortende Frage, ob „das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist“, ist zu bejahen. Der Nutzen des Screenings überwiegt eindeutig gegenüber den potentiellen Schäden.

Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut  
29.01.2021