



IQWiG-Berichte – Nr. 797

# **Screening auf Sichelzellkrankheit (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 Sichelzellerkrankung. Dabei wird das Neugeborenen-screening auf Sichelzellerkrankung in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und Behandlung im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet.

***Fazit***

Ein Neugeborenen-screening auf Sichelzellerkrankung, 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 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).

# 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 (Sichelzellhämoglobin)
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	Neugeborenencreening
NHS	National Health Service (nationaler Gesundheitsdienst)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PPV	positiver prädiktiver Wert
QUADAS	Quality Assesment of Diagnostic Accuracy Studies
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCD	Sickle Cell Disease (Sichelzellkrankheit)
SCD-S/ $\beta$ -Thalassämie	Compound heterozygote Sichelzellkrankheit HbS $\beta$ Thal (Kombination HbS-Mutation und $\beta$ -Thalassämie-Mutation)
SCD-S/C	Compound heterozygote Sichelzellkrankheit HbSC (Kombination HbS-Mutation und HbC-Mutation)
SCD-S/S	homozygote Sichelzellkrankheit (Genotyp 2 HbS-Mutationen)
SCU	Sickle Cell Unit (Spezialabteilung für Sichelzellkrankheit)
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 Neugeborenencreening 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 Neugeborenencreenings 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 Neugeborenencreenings 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 Neugeborenencreening auf SCD etabliert.

## **2 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-screensings auf Sichelzellerkrankung. Dabei wird das Neugeborenen-screening auf Sichelzellerkrankung 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 Neugeborenencreening 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	●	○	-
● Daten zur Überlebenswahrscheinlichkeit wurden berichtet und waren verwertbar. ○ Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. - Der Endpunkt wurde nicht erhoben.			

#### 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 Sichelzellerkrankheit (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 Sichelzellerkrankung 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 Nutzaussagen 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>
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. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SCD: Sichelzellkrankheit; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs	

## **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>
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. 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	

### **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>
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. SCD: Sichelzellerkrankheit; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	

#### **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.

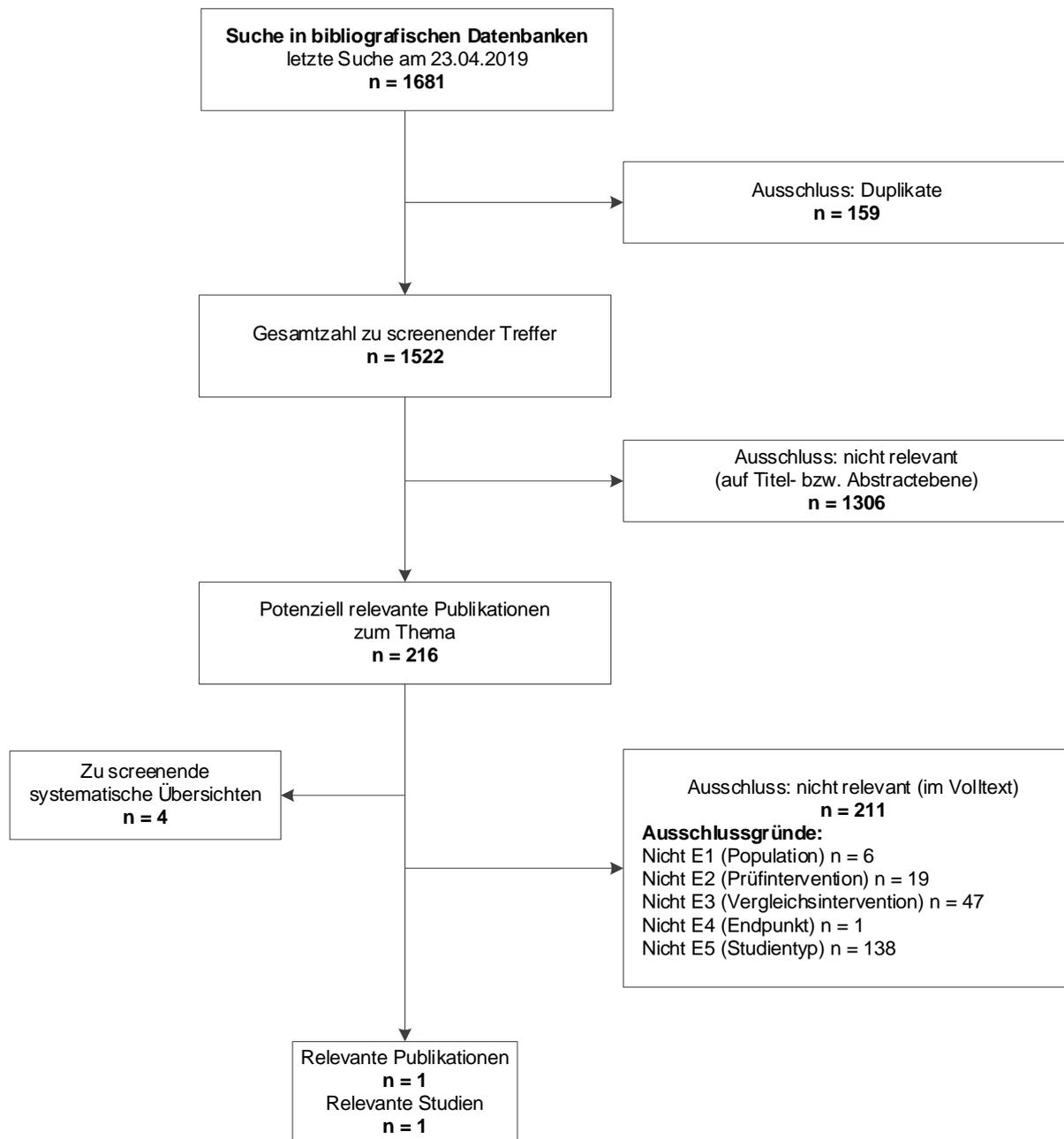


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche nach vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette und der Studienselektion

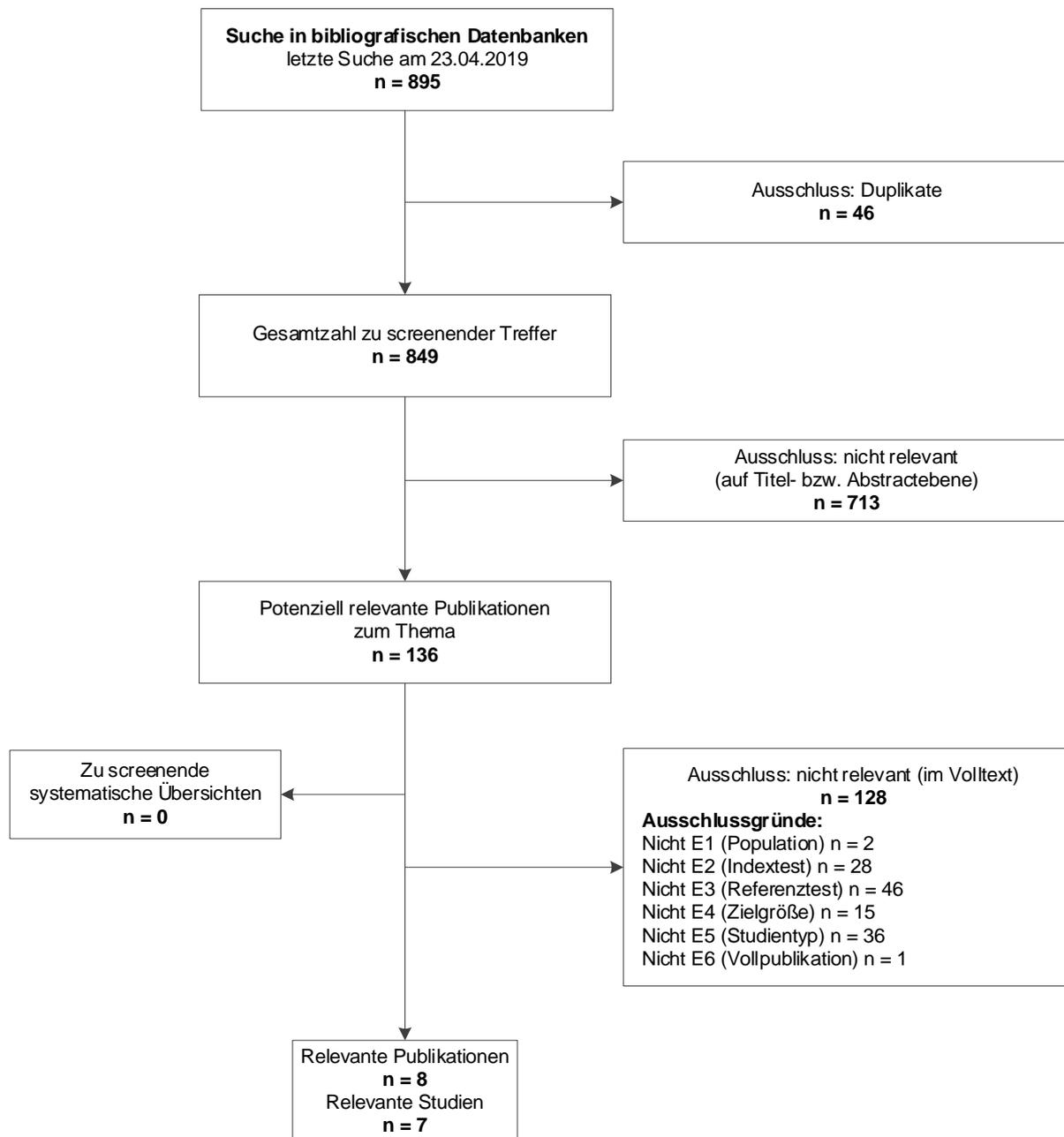


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche nach Studien zur diagnostischen Güte und der Studienselktion

### 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 Sichelzellerkrankung; SCD-S/S: homozygote Sichelzellerkrankung</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 Sichelzellerkrankheit; SCD: Sichelzellerkrankheit; SCD-S/S: homozygote Sichelzellerkrankheit; 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
a: Von den ursprünglich 17 018 eingeschlossenen Neugeborenen wurden 321 Blutproben aufgrund unzureichender Qualität der HPLC-Chromatogramme ausgeschlossen. 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). 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. HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatografie; VOPT: Verification of only positive Testers				

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.
<p>a: Beim in Deutschland gemäß der Kinder-Richtlinie des G-BA [23] durchgeführten erweiterten Neugeborenenenscreening wird in der 36. bis 72. Lebensstunde Blut gewonnen.</p> <p>h: Lebensstunde; m: männlich; w: weiblich</p>			

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><b>Tryptischer Verdau</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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>▪ Übertragung von 100-µl-Aliquots auf frische Mikrotiterplatten</li> <li>▪ Denaturierung mit Acetonitril (17 µl) und 1 %iger wässriger Ameisensäure (17 µl) für 10 min</li> <li>▪ Inkubation der Proteine mit 10 µl einer TcpK-behandelten Trypsinlösung über Nacht</li> <li>▪ Zentrifugation und Inkubation bei 37° C</li> <li>▪ Verdünnung von 20 µl der verdauten Lösung mit 180 µl Acetonitril / deionisiertem Wasser (1:1) mit 0,1 % Ameisensäure und erneute Zentrifugation</li> <li>▪ Diese Arbeitslösung war bereit für die Injektion.</li> </ul> <p><b>MS/MS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 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>▪ Analyse im Multiple-Reaction-Monitoring(MRM)-Modus mit einer gesamten Erfassungszeit von 150 s</li> </ul> <p>Analyse der tryptischen Peptide:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Auswahl der informativen Peptide entsprechend den klinisch relevanten Mutationen</li> <li>▪ 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>▪ 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>▪ Diese Berechnung gibt Aufschluss über das Produktionsniveau der Wildtyp-β-Kette und ermöglicht so die Identifizierung von Neugeborenen mit schwerer β-Thalassämie.</li> <li>▪ Für jedes Peptid wurden 4 Übergänge erfasst und kumulierte MRM-Verhältnisse Variante HbA berechnet.</li> <li>▪ 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="1350 288 1547 320"><b>Genotypisierung</b></p> <p data-bbox="1350 328 1536 360">DNA-Extraktion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="1350 368 1962 488">▪ 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="1350 496 1989 679">▪ 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="1350 687 1962 743">▪ Zugabe von 30 µl Methanol in HPLC-Qualität in jedes Probengefäß durch den Biomek FX Liquid Handler</li> <li data-bbox="1350 751 1962 839">▪ Überführung der Mikrotiterplatte auf den Heizblock für eine flexible Inkubationszeit von 15 min bei 115° C zwecks Verdampfung des Lösungsmittels</li> <li data-bbox="1350 847 1962 935">▪ Rückführung der Mikrotiterplatte zum Liquid Handler und Zugabe von 100 µl 30 mM Tris (pH 8,5) zu jedem Probengefäß</li> <li data-bbox="1350 943 1917 975">▪ Versiegelung der Mikrotiterplatte mit starker Folie</li> <li data-bbox="1350 983 1989 1070">▪ Extraktion der genomischen DNA durch Überführung der versiegelten Mikrotiterplatte auf den Heizblock und Inkubation für 15 min bei 115° C</li> <li data-bbox="1350 1078 1989 1134">▪ nach Abkühlung kurze Zentrifugation der Mikrotiterplatte und Durchbohrung der Folie</li> </ul> <p data-bbox="1350 1142 1738 1174">PCR-Setup und Zyklusbedingungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="1350 1182 1962 1238">▪ <b>PCR-Primer</b> und fluoreszenzmarkierte SONDENSÄTZE synthetisiert und aufgereinigt von Idaho Technologies</li> <li data-bbox="1350 1246 1989 1334">▪ 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 Hämolsats 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 Hämolysate 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 (Sichelzellerkrankung); HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatografie; IgG: Immunglobulin G; min: Minute; MRM: Multiple-Reaction-Monitoring; MS/MS: Tandem-Massenspektrometrie; NBS: Neugeborenen-Screening; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; SCD: Sichelzellerkrankung; TcK: 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 Neugeborenencreening 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/seltene-erkrankungen/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/025-0161\\_S2k\\_Sichelzellerkrankheit\\_2014-12\\_verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0161_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, 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.
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, Ensenaer 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 Sichelzellkrankheit 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-Sichelzellkrankheit-bei-Neugeborenen\\_Antrag-Anlage.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5015/2018-05-17_Kinder-RL_Einleitung-Beratungsverfahren-Bewertung-Screening-Sichelzellkrankheit-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, Berruero 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

<b>Suchstrategie</b>
(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

<b>Suchstrategie</b>
("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

<b>Suchstrategien</b>
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)?