



Screening auf Sichelzellkrankheit (SCD) bei Neugeborenen

Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht

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

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	2

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AWO	Arbeiterwohlfahrt
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGNS	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening
ERN	Europäisches Referenznetzwerk
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HbS	Hämoglobin S (Sichelzellerhämoglobin)
HbS-β-Thal	Compound heterozygote Sichelzellerkrankheit HbS-β-Thal (Kombination HbS-Mutation und β-Thalassämie-Mutation)
HbSC	Compound heterozygote Sichelzellerkrankheit HbSC (Kombination HbS-Mutation und HbC-Mutation)
HbSD	Compound heterozygote Sichelzellerkrankheit HbSD (Kombination HbS-Mutation und HbD-Mutation)
HbS OArab	Compound heterozygote Sichelzellerkrankheit HbS OArab (Kombination HbS-Mutation und HbOArab-Mutation)
HBSS	homozygote Sichelzellerkrankheit HbSS (2 HbS-Mutationen)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PPV	positiver prädiktiver Wert
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCD	Sickle Cell Disease (Sichelzellerkrankheit)
UN	United Nations (Vereinte Nationen)
ZNS	Zentralnervensystem

1 Dokumentation der Anhörung

Am 17.04.2019 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 10.04.2019 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 20.05.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Da sich aus den schriftlichen Stellungnahmen keine Unklarheiten ergaben, war die Durchführung einer wissenschaftlichen Erörterung der Stellungnahmen nicht erforderlich.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 – Arbeiterwohlfahrt Bundesverband e. V. (AWO)	A 2
A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)	A 8
A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO).....	A 11
A.1.4 – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening e. V. (DGNS), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH)	A 15

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Arbeiterwohlfahrt Bundesverband e. V. (AWO)

Autorinnen und Autoren

- Döcker, Brigitte

Stellungnahme des AWO Bundesverbandes e. V. zum Vorbericht „Screening auf Sichelzellerkrankheit (SCD) bei Neugeborenen“ [S18-01]

Stand 16. Mai 2019

Einleitung

Der AWO Bundesverband e. V. bedankt sich für die Möglichkeit zum Vorbericht „Screening auf Sichelzellerkrankung (SCD) bei Neugeborenen“ Stellung nehmen zu können. Die AWO gehört zu den sechs Spitzenverbänden der Freien Wohlfahrtspflege in Deutschland. Die AWO wird bundesweit getragen von 333.000 Mitgliedern, 66.000 ehrenamtlichen und 212.000 hauptamtlichen Mitarbeitenden. Die AWO unterhält in allen Bundesländern über 13.000 Einrichtungen, Dienste und Dienstleistungen.

Die AWO tritt dafür ein, allen Menschen einen gleichberechtigten Zugang zu ökonomischen, ökologischen, sozialen und kulturellen Ressourcen der Gesellschaft zu eröffnen. Seit der Ratifizierung der UN-Behindertenrechtskonvention durch die Bundesrepublik Deutschland setzt sich die AWO für die Umsetzung dieser ein, um die gleichberechtigte Teilhabe aller an der Gesellschaft zu verwirklichen. Strukturelle Benachteiligungen, Diskriminierung sowie Zugangsbarrieren von der politischen bis zur institutionellen Ebene gilt es zu identifizieren und abzubauen. Anschlussfähig und eng mit Inklusion verknüpft ist auch das sozialpolitische Konzept der Interkulturellen Öffnung¹, das die Teilhabe von Einwanderer*innen an Dienstleistungen gewährleistet und damit Chancengerechtigkeit herstellt.

Seit mehr als 30 Jahren finden in Deutschland bei allen Neugeborenen Blutuntersuchungen statt. Ziel ist es seltene angeborene Stoffwechsel- oder Organerkrankungen rechtzeitig zu erkennen, damit eine frühzeitige Behandlung nach der Geburt einsetzen kann, um ernsthafte Folgen dieser Erkrankungen zu vermeiden. Gemäß der G-BA-Kinder-Richtlinie wird im Rahmen des erweiterten, freiwilligen Neugeborenen-Screenings Kindern zwischen der 36. und 72. Lebensstunde Blut aus der Ferse oder einer Vene entnommen, auf eine dafür vorgesehene Filterpapierkarte getropft und nach dem Trocknen unverzüglich zu einem Screening-Labor geschickt. Dort wird die Blutprobe direkt mit spezifischen labordiagnostischen Methoden untersucht. Das Ergebnis dieser Untersuchung unterliegt der ärztlichen Verantwortung und Schweigepflicht und darf nicht ohne die elterliche Einwilligung an Dritte weitergegeben werden.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) untersucht, ob es sinnvoll wäre alle neugeborenen Kinder im Rahmen des Neugeborenen-Screenings auf die rezessiv vererbte Sichelzellerkrankung zu testen. Derzeit findet ein solches flächendeckendes Screening auf Sichelzellerkrankung, im Gegensatz zu den USA, Frankreich, Belgien, Jamaika, Großbritannien und den Niederlanden, in Deutschland noch nicht statt. Im Rahmen der vorliegenden, vorläufigen Auswertung der internationalen Studienlage erkennt das IQWiG-Institut einen Anhaltspunkt für einen Nutzen der Einführung eines Neugeborenen-Screenings auf Sichelzellerkrankung.

Die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen ist aus Sicht des AWO Bundesverbandes e. V. sehr sinnvoll. Auf Basis der vom IQWiG vorgenommenen vorläufigen Studienauswertung begrüßt der AWO Bun-

¹ Vgl. Gemeinsame Erklärung zur interkulturellen Öffnung und zur kultursensiblen Arbeit für und mit Menschen mit Behinderung und Migrationshintergrund der BAGFW und der Fachverbände für Menschen mit Behinderungen, 2011, http://www.bagfw.de/fileadmin/user_upload/Aktivitaeten/FT_Migration_und_Behinderung/Gemeinsame_Erklaerung_2012-01-23_final.pdf

desverband e. V. die bisher vorgeschlagenen Empfehlungen der Einführung eines universellen Neugeborenen-Screenings auf Sichelzellerkrankung und daran, im Falle einer abgeklärten medizinischen Diagnose, anschließende Angehörigenschulungen.

Eine frühzeitige Diagnose, Zugang zu spezialisierter, hämatologischer und/oder onkologischer Betreuung, in Verbindung mit einer Angehörigenschulung und infektionsprophylaktischen Maßnahmen kann die Lebenserwartung eines neugeborenen Babys erhöhen; Todesfälle können dadurch vermieden. Jedes Kinderleben welches durch frühestmögliche Behandlung gerettet und jeder Neustart ins Leben, der durch die frühzeitige Diagnose und Behandlung verbessert werden kann, spricht für eine Einführung in Deutschland.

Aus Sicht des AWO Bundesverbandes e. V. ist es sinnvoll, wenn der Abschlussbericht um weitere Erkenntnisse zu Anforderungen an Rahmenbedingungen für Angehörigenschulungen ergänzt werden würde.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

Um die Frage nach dem Nutzen eines Neugeborenen-Screenings auf Sichelzellerkrankung zu beantworten, bezieht sich das IQWiG auf eine retrospektive, historisch vergleichende Screening-Studie aus Jamaika. Zur Frage, welche diagnostischen Testverfahren für ein Screening auf Sichelzellerkrankung in Deutschland geeignet sind, wurden zahlreiche Studien aus dem internationalen und nationalen Raum hinzugezogen. Der AWO Bundesverband wird keine umfängliche Bewertung der eingeschlossenen medizinischen Studien vornehmen.

Einige Studien verweisen jedoch auf elternspezifische, das Screening begleitende, Maßnahmen, die der Information der Eltern und Stärkung der elterlichen Handlungskompetenz zum Beispiel hinsichtlich des Verhaltens bei Fieber und/oder Schmerzen, der Medikamentengabe, des Ertastens der Milz, sowie steuerbarer, präventiver Maßnahmen dienen.

Vor zehn Jahren hat Deutschland zudem die UN-Behindertenrechtskonvention ratifiziert. Deutschland ist ein Einwanderungsland. Seit Jahren weist der AWO Bundesverband gemeinsam mit anderen Verbänden darauf hin, dass die in Deutschland existierenden Barrieren im Gesundheitssystem für Menschen mit Behinderungen/chronischen Erkrankungen – insbesondere für Menschen mit Flucht- oder Migrationsgeschichte - abgebaut werden müssen. Zugangsbarrieren zeigen sich nicht nur in baulicher Natur, sondern können auch in Form von gesetzlichen Ausschlussregelungen, die beispielsweise geflüchtete Menschen mit Behinderungen oder Menschen in der Langzeitarbeitslosigkeit betreffen, die (noch) nicht die Anwartschaften für den Zugang zu Rehabilitationsmaßnahmen erfüllen, auftreten. Barrieren können auch nicht vorhandene oder unverständliche Informationen zu Krankheit, medizinischer Behandlung, Rehabilitation oder Therapie, sowie wohnortferne Therapie- und Rehabilitationsangebote sein. Oft sind es auch Barrieren, die Menschen in Form von vorurteilsbehafteten Einstellungen und Haltungen, beispielsweise im Krankenhaus, begegnen. Zugangsbarrieren zur medizinischen Versorgung und Rehabilitation für Kinder und Jugendliche mit Behinderungen/chronischen Erkrankungen, erwachsene

Menschen mit Behinderungen/chronischen Erkrankungen mit und ohne Migrationshintergrund sind abzubauen.²

Die frühkindliche Entwicklung von Neugeborenen mit Sichelzellerkrankung und ihre Lebensqualität, aber ebenso die ihrer Familien wird auch dadurch beeinflusst, inwieweit die Gesellschaft – in diesem Fall vertreten durch die Akteur*innen im Gesundheitssystem - in der Lage sind, auf die Bedürfnisse der Betroffenen einzugehen und bestehende Barrieren abzubauen. Deswegen bedürfen - bezogen auf die erste Lebensphase der Kinder - insbesondere die Ausgestaltung der Angehörigenschulungen und die Sensibilisierung des Fachpersonals besonderer Aufmerksamkeit.

Der vorliegende Bericht enthält jedoch bisher wenig Informationen darüber, welche Erkenntnisse bereits zu wirksamen Informations- und Beratungsangeboten für Eltern existieren und welche qualitativen Anforderungen an diese Maßnahmen (Orte der Schulungen, Anzahl der Maßnahmen, Schulungsinhalte, Schulungsmaterialien, Anforderungsprofile an die beratenden Fachkräfte usw.) zu stellen sind.

Aus Sicht der AWO sollte in diesem Zusammenhang geprüft werden, inwiefern beispielsweise die bestehenden Netzwerke der Frühen Hilfen und/oder Hebammen in elternunterstützende Maßnahmen als Kooperationspartner*innen eingebunden werden können.

Des Weiteren sollte geprüft werden, wie das bereits in den Kompetenzzentren zur Behandlung von Menschen mit Sichelzellerkrankung vorhandene Wissen, bundesweit weitergegeben werden kann. Hierfür sind aus Sicht der AWO spezielle Maßnahmen zur Qualifizierung und Sensibilisierung für die Belange der Zielgruppe notwendig. Aufgrund der gesichteten Studien sollte insbesondere medizinisches, therapeutisches und pflegerisches Fachpersonal in der Akut- und Notfallmedizin, in Krankenhäusern, Hausarztpraxen und in Rehabilitationseinrichtungen Zielgruppe dieser Maßnahmen sein.

Der AWO Bundesverband e. V. empfiehlt außerdem sämtliche zu entwickelnde Informationsmaterialien und –quellen in barrierefreien, zugänglichen Formaten zu entwickeln. Diese sollten in einfacher Sprache, Leichter Sprache, als Sprachdatei und in anderen Sprachen wie Arabisch, Englisch, Französisch, Türkisch usw. publiziert werden.

2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

- Fields, M. et al: A Pilot Study of Parent Education Intervention Improves Early Childhood Development among Toddlers with Sickle Cell Disease; *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Dec; 63(12):2131-2138. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5344022/>
- Hsu, L. et al: Community Health Workers as Support for Sickle Cell Care, *Am J Prev Med*. 2016 Jul; 51(1 Suppl 1): S.87–S.98

² Siehe dazu auch BRK-Allianz: Erster Bericht der Zivilgesellschaft zur Umsetzung der UN-Behindertenrechtskonvention in Deutschland S. 56 ff, Berlin, 2013 <http://www.brk-allianz.de/index.php/parallel-bericht.html>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918511/>

- O'Connor, St. et al: Attitudes Among Healthcare Providers and Patients Diagnosed With Sickle Cell Disease: Frequent Hospitalizations and Stressors, Clinical journal of oncology nursing, S. 675 – S. 680, 2014, <https://www.semanticscholar.org/paper/Attitudes-among-healthcare-providers-and-patients-O'Connor-Hanes/675d69ec1b86dfb402e7b99d51cab1f2d8b25bd1>
- Haywood, C. et. al: The Impact of Race and Disease on Sickle Cell Patient Wait Times in the Emergency Department, Am J Emerg Med. 2013 April ; 31(4): 651–656, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608692/>

3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Informationen einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität

- Um die Gesundheit und die frühkindliche Entwicklung von Kindern von Anfang an zu fördern und das Familiensystem nach einer belastenden Akutbehandlung zu stärken, kann die familienorientierte Rehabilitation ein wichtiger Baustein sein. An der Kindernachsorgeklinik Berlin-Brandenburg gGmbH wird seit 2016 ein Modellprojekt der familienorientierten Rehabilitation durchgeführt, welches sich an Kinder und Jugendliche mit Sichelzellerkrankung und ihre Familienangehörigen richtet. <https://www.familien-nachsorge.de/rehabilitationsangebote/familienorientierte-rehabilitation/>

4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

- keine

AWO Bundesverband
Berlin, den 17. Mai 2019

A.1.2 – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)

Autorinnen und Autoren

- Kagan, Karl Oliver



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE e.V.

Präsident

Prof. Dr. Anton Scharl

Direktor der Frauenkliniken
Klinikum St. Marien Amberg
Mariahilfbergweg 7
92224 Amberg
Kliniken Nordoberpfalz AG
Söllnerstr. 16
92637 Weiden

Repräsentanz der DGGG und
Fachgesellschaften
Hausvogteiplatz 12
D – 10117 Berlin
Telefon: + [REDACTED]
Telefax: + [REDACTED]
info@dggg.de
www.dggg.de

DGGG-Stellungnahmensekretariat

Frauenklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstraße 21-23
91054 Erlangen
Telefon: + [REDACTED]
+ [REDACTED]
Telefax: + [REDACTED]
E-Mail: fk-dggg-stellungnahmen@uk-erlangen.de
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

17.05.2019

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

zum S18-01 Vorbericht „Screening auf Sichelzellerkrankung (SCD) bei Neugeborenen“

Vor Einführung eines generellen Neugeborenen-Screening auf Sichelzellanämie sollten folgende Punkte diskutiert bzw. geregelt werden:

- 1.) Generelles Screening vs. Screening in Risikogruppen in einer Bevölkerung mit sehr niedriger Prävalenz dieser Erkrankung (ca. 7/100.000). Fast alle betroffenen Kinder stammen aus Migrantenfamilien mit entsprechender Herkunft. Auch ist diese Erkrankung und der Carrier-Status den betroffenen Familien vielfach schon bekannt (z.B. HbS-Screening in Nigeria etc.).
- 2.) Bei zunehmender Zahl falsch-positiver Befunde mit abnehmendem Gestationsalter (Früh- und Frühstgeborene) bei gleichzeitig extrem geringer Prävalenz der Erkrankung sind die hohen PPV nicht zu halten.
- 3.) Regelung des Umganges mit dem zahlenmäßig weit größeren Kollektiv von aufgedeckten Carriern und Träger anderer Hämoglobinopathien (im Einklang mit dem Gendiagnostikgesetz) ist unklar bzw. ist zu regeln

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften • Hausvogteiplatz 12 • D – 10117 Berlin
Telefon: + [REDACTED] • Telefax + [REDACTED] • info@dggg.de • www.dggg.de



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE e.V.

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Ulrich Gembruch, Universitätsklinikum Bonn

Herrn Prof. Karl-Oliver Kagan, Reutlingen

erstellt.

Herzliche kollegiale Grüße



Prof. Dr. Anton Scharl
Präsident der DGGG e.V.



Prof. Dr. Matthias W. Beckmann
Stellungnahmebeauftragter der DGGG e.V.

**A.1.3 – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
(DGHO)**

Autorinnen und Autoren

- Dickerhoff, Roswitha
- Wörmann, Bernhard

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

IQWiG

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Tel.: [REDACTED]

Fax: [REDACTED]

info@dgho.de

20. Mai 2019

Stellungnahme zum Vorbericht

Screening auf Sichelzellerkrankheit (SCD) bei Neugeborenen

veröffentlicht am 17. April 2019

1. Zusammenfassung
2. Hintergrund
3. Vorbericht
4. Referenzen

1. Zusammenfassung

Wir begrüßen die Beauftragung eines Berichtes zum Screening auf Sichelzellerkrankheit (SCD) bei Neugeborenen. Inzidenz und Prävalenz der Sichelzellerkrankheit sind in den letzten Jahren in Deutschland durch die Immigration aus Endemie-Gebieten deutlich gestiegen.

Der Bericht des IQWiG ist umfangreich. Das Fazit ist vorsichtig formuliert, erfasst aber die derzeitige Datenlage insgesamt korrekt. Neben dem Hinweis auf die Notwendigkeit der Berücksichtigung wichtiger (auch kleiner) Anmerkungen der Fachexperten haben wir diese inhaltlichen Anmerkungen:

- In Text und Inhalt muss sorgfältig zwischen Tests auf homozygote und auf heterozygote Veränderung unterschieden werden. Die Vermischung ist verwirrend und nicht zielführend.
- Randomisierte klinische Studien (mit einem Beobachtungsarm) zum Wert des Neugeborenen-Screenings sind aufgrund der bereits vorliegenden Ergebnisse aus Kohortenstudien nicht mehr durchführbar.

Wir unterstützen die Einführung eines Neugeborenen-Screenings aufgrund der erhöhten Mortalität und der hohen Morbidität. Andere europäische Länder haben derartige Programme bereits etabliert.

Geschäftsführender Vorsitzender Prof. Dr. med. Michael Hallek Vorsitzender Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer Mitglied im Vorstand Prof. Dr. med. Diana Lüttner Mitglied im Vorstand Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer [REDACTED] • Steuer-Nr. [REDACTED] • USt-IdNr. [REDACTED]

Postgiroamt Karlsruhe • [REDACTED] Konto [REDACTED]

IBAN [REDACTED] • BIC [REDACTED]

info@dgho.de • www.dgho.de

2. Hintergrund

Inzidenz und Prävalenz der Sichelzellerkrankung sind in den letzten Jahren aufgrund von Immigration aus Regionen, in denen diese Erkrankung endemisch ist, deutlich gestiegen [1-3]. Aus der Pädiatrie wurden in Deutschland vermehrt Todesfälle berichtet [4]. In der internistischen Medizin steht bei Patienten mit Sichelzellerkrankung vor allem die hohe Morbidität im Vordergrund mit rezidivierenden Schmerzen im Skelettsystem bzw. Schmerzkrisen durch Gefäßverschlüsse, akutes Thorax-Syndrom, hämolytischer Anämie, Niereninsuffizienz, pulmonaler Insuffizienz, aseptischen Knochennekrosen, Osteoporose, Retinopathie, stummen ZNS-Infarkten mit neuro-psychiatrischer Symptomatik, Ulcera cruris u. a. Dies führt vor allem in Ballungsgebieten zu spürbaren Mehrbelastungen in den Notaufnahmen.

Im Mittelpunkt eines Screening steht der Nutzen im frühen Kindesalter. Hier kann die Mortalität durch Angehörigenschulung und Infektionsprophylaxe gesenkt werden. Weitere, effektive Maßnahmen sind die prophylaktische Gabe von Hydroxycarbonyl, Transfusionstherapie, und eine allogene Stammzelltransplantation. In Pilotstudien sind gentherapeutische Ansätze erfolgreich.

3. Vorbericht

In die Erstellung des Vorberichtes waren bereits Experten aus der pädiatrischen und der internistischen Hämatologie involviert. An vielen Stellen des Vorberichtes sind die Übernahme von Korrekturvorschlägen und die Änderung fehlerhafter oder missverständlicher Formulierungen erkennbar. Wir begrüßen diese Offenheit, bitten aber nachdrücklich auch um die Berücksichtigung von Detailanmerkungen der Experten, um die Qualität des Berichts nicht durch sachliche Fehler oder Ungenauigkeiten zu schmälern. Wir wiederholen diese Ihnen bereits zugegangenen Korrekturen nicht, sondern fokussieren auf zwei inhaltliche Probleme:

A. Homozygotie und Compound-Heterozygotie

Der Sichelzellerkrankung können unterschiedliche Genotypen zugrunde liegen. Das macht es (leider) für den Laien etwas verwirrend. Biochemisch ist die Sichelzellerkrankung durch das Auftreten der Hämoglobinvariante S (HbS) charakterisiert. Sie wird autosomal rezessiv vererbt. Der Erkrankung können aber unterschiedliche Genotypen zugrunde liegen. Der Begriff Sichelzellerkrankung umfasst alle Hämoglobinopathien, die durch die schweren Manifestationsformen des HbS verursacht werden. HbS bildet dabei mit mindestens, meistens weit mehr als 50 % den Hauptanteil des roten Blutfarbstoffs. Häufige Genotypen sind die homozygote HBSS - Sichelzellerkrankung, die compound heterozygote Sichelzellerkrankung, HbS-b-Thal und die HbSC - Krankheit. Seltener sind andere Kombinationsformen wie HbSD, HbS OArab und HbS Lepore.

Im Vorbericht wird bei der Darstellung von Testergebnissen aus Screening-Programmen nicht durchgehend klar zwischen homozygoten und heterozygoten Veränderungen unterschieden. So wurden in den Tabellen 16 und 22 jeweils Daten aus Studien [Boemer et al., 2006; Kunz et al., 2016] aufgenommen, die fast ausschließlich heterozygote Träger identifizierten. Die Mischung unterschiedlicher Tests ist verwirrend. Die Identifizierung heterozygoter Träger entspricht auch nicht dem Gedanken des deutschen Gendiagnostikgesetzes, asymptotische Genträger gar nicht erst zu identifizieren.

B. Randomisierte klinische Studien

Im Vorbericht wird wiederholt das Fehlen, respektive das Unterlassen, randomisierter klinischer Studien moniert. Goldstandard in der evidenzbasierten Medizin ist die Durchführung randomisierter klinischer Studien (RCT). Diese sind schwierig und de facto nicht durchführbar, wenn Daten aus Kohortenstudien mit klarem, positivem Einfluss auf die patientenrelevanten Endpunkte insbesondere auf die Mortalität vorliegen. Hintergrund sind ethische Überlegungen. Bei Patienten, hier Säuglingen und Kleinkindern, wäre es sehr

bedenklich, nur aus methodischen Gründen den Angehörigen die Schulung und den Betroffenen die frühzeitige Infektionsprophylaxe vorzuenthalten.

Der Vorbericht des IQWiG hat dies prinzipiell erkannt, auch im Fazit formuliert. Viele europäische Länder haben die bisherige Evidenz ebenfalls als ausreichend für die Etablierung nationaler Screening-Programme gewertet, u. a. in Großbritannien, Frankreich, Spanien und den Niederlanden.

5. Referenzen

1. GPOH Konsortium: Sichelzellkrankheit. AWMF Leitlinie Mai 2016. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-016l_S2k_Sichelzellkrankheit_2014-12_verlaengert.pdf
2. Dickerhoff R et al.: Sichelzellkrankheit in ONKOPEDIA, <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@view/html/index.html>
3. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5015/2018-05-17_Kinder-RL_Einleitung-Beratungsverfahren-Bewertung-Screening-Sichelzellkrankheit-bei-Neugeborenen_Antrag-Anlage.pdf
4. Kunz JB, Cario H, Grosse R, Jarisch A, Lobitz S, Kulozik AE. The epidemiology of sickle cell disease in Germany following recent large-scale immigration. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(7), 2017. DOI: DOI: [10.1002/psc.26550](https://doi.org/10.1002/psc.26550)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Frau Dr. R. Dickerhoff erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

A.1.4 – Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening e. V. (DGNS), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e. V. (GPOH)

Autorinnen und Autoren

- Hoffmann, Georg Friedrich
- Krägeloh-Mann, Ingeborg
- Lobitz, Stephan
- Nennstiel, Uta

Stellungnahme der DGKJ, der GPOH und der DGNS zum Vorbericht des IQWiG zum Projekt „Screening auf Sichelzellerkrankheit (SCD) bei Neugeborenen [S18-01]“

Sehr geehrte Damen und Herren,

zunächst bedanken wir uns ganz herzlich für die sorgfältige Literaturrecherche, die dem Vorbericht zugrunde liegt. Nach unserer Einschätzung wurden mit Ausnahme der anliegenden Arbeit von Pattloch alle publizierten Studien identifiziert, die für die Entscheidung über ein Screening auf SCD bei Neugeborenen in Deutschland relevant sein könnten.

Wir freuen uns sehr, dass das IQWiG insgesamt zu der Einschätzung kommt, dass ein Neugeborenencreening, an das sich weitere Interventionen (z.B. Infektionsprophylaxe, Schulung der Eltern) anschließen, im Vergleich zu keinem Screening einen Anhaltspunkt für einen Nutzen im Hinblick auf die Mortalität bringt. Entsprechend der vorliegenden Ausarbeitung ist von ca. 100 betroffenen Neugeborenen pro Jahr für Deutschland auszugehen. Diese Annahme wird durch die Pattloch-Studie, die auf AOK-Daten basiert, gestützt [1]. Das bedeutet für Deutschland eine Häufigkeit von ca. 1:7500 und damit mehr als für die meisten anderen Erkrankungen, die bisher im Neugeborenencreening berücksichtigt werden. Daher unterstreichen wir ausdrücklich die besondere Wichtigkeit des Screenings auf SCD bei Neugeborenen. Diese Bewertung wurde bereits in einer vorangegangenen Stellungnahme der DGKJ und der GPOH zum entsprechenden Verfahren des G-BA im Jahr 2018 formuliert. Das Papier finden Sie in der Anlage.

Die vorgelegte Einschätzung des IQWiG basiert auf nur einer Studie, die den strengen IQWiG-Kriterien genügt hat [2] und die Teil der bereits in den 1970er Jahren aufgelegten, in dieser Form weltweit einzigartigen *Jamaican Cohort Study* ist [3,4]. Bezüglich dieser Studie wollen wir anmerken, dass hier bei beiden verglichenen Kohorten die Diagnose im Neugeborenencreening gestellt wurde. Auch wenn die „Kontrollkohorte“ keine Intervention durch eine frühzeitige Elternschulung und Antibiotikaprophylaxe erhielt, so war bei ihr doch die Diagnose SCD von Geburt an bekannt und konnte im Falle von Komplikationen zu frühzeitigen gezielten Interventionen führen. Im Sinne der Fragestellung nach dem Nutzen des Neugeborenencreenings verzerrt diese frühe Kenntnis der Diagnose auch in der Kontrollgruppe das Ergebnis: wir gehen davon aus, dass die Kontrollkohorte trotz der fehlenden frühen Intervention gegenüber einer hypothetischen „echten“ Kontrollkohorte, bei der die Diagnose nicht durch ein Neugeborenencreening bekannt wurde, einen Vorteil hat. Aus diesem Grund ist sehr wahrscheinlich der wahre Effekt des Neugeborenencreenings größer als die gemessene Reduktion der Sterblichkeit von Patienten mit SCD von 18,1% auf 1,2% bis zum vierten Lebensjahr.

Warum andere Studienergebnisse nicht in die Bewertung einbezogen wurden, ist ausführlich dargelegt. Dennoch möchten wir anregen, insbesondere die jüngst publizierten belgischen und britischen Daten zu berücksichtigen [5,6], die den Nutzen eines Neugeborenencreenings auf SCD untermauern. Die Arbeiten von Le et al. [5], von Vichinsky et al. [7] und von Bardakdjian-Michau et al. [8] erfüllen die in Abschnitt A2.1 definierten Kriterien für den Studieneinschluss vergleichender Interventionsstudien: hier wurden in vergleichenden Kohortenstudien jeweils Neugeborene mit SCD untersucht, deren Diagnose entweder im Neugeborenencreening oder anhand von Symptomen gestellt wurde. „Kohorte“ bezieht sich dabei nicht auf eine Gruppe konsekutiv mittels Screening untersuchter Neugeborener, sondern auf Gruppen von Patienten mit SCD, deren Diagnose entweder

im Screening oder anhand von Symptomen gestellt wurde. Nach Stellen der Diagnose war die Behandlung in beiden Gruppen gleich, dennoch war der Unterschied bezüglich der Mortalität erheblich zugunsten der Gruppe, die im Neugeborenencreening diagnostiziert wurde. In Abschnitt A4.2 wird der Ausschluss dieser Studien aus der Analyse damit begründet, dass verlässliche Aussagen zur Mortalität aus diesen Studien nicht abgeleitet werden können, weil die Dunkelziffer der an der SCD verstorbenen Kinder, bei denen die Diagnose SCD jedoch nicht gestellt wurde, unbekannt ist. Aus der Tatsache, dass trotz dieser Verzerrung jeweils ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil für die Patienten gezeigt werden konnte, bei denen die Diagnose SCD durch Neugeborenencreening gestellt wurde, leiten wir einen Hinweis für den Nutzen des Neugeborenencreenings bezüglich der Mortalität ab.

Nach Abschnitt A2.2 sollen auch Studien, die einen frühen versus einen späten Therapiebeginn vergleichen, systematisch recherchiert und ausgewertet werden. In der Literaturliste werden solche Studien, die die Einschlusskriterien nach Tab. 3 erfüllen, erwähnt (exemplarisch:[9,10]), jedoch nicht ausgewertet. In der „Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen“ (A6.3) werden weder diese Arbeiten, noch andere vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn genannt. Beide genannten Studien belegen an einer Gruppe von Patienten, bei denen durch das Neugeborenencreening im asymptomatischen Intervall eine Therapie initiiert wurde, randomisiert und placebokontrolliert den Nutzen einer frühen Intervention bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität bzw. Morbidität. Diese Belege des Nutzens eines Neugeborenencreenings für SCD müssen aus unserer Sicht in die Bewertung mit einbezogen werden.

Aus ethischen Gründen ist nicht zu erwarten, dass es in Zukunft in westlichen Gesundheitssystemen weitere Studien zur Frage Neugeborenencreening versus kein Screening geben wird. Nicht zuletzt aus diesem Grunde gab es im April 2017 ein gemeinsames Konsensusmeeting europäischer Experten für Neugeborenencreening und SCD. Dieses Treffen wurde im Auftrag des EU-geförderten europäischen Referenznetzwerks (ERN) EuroBloodNet abgehalten, um die Lücke zu schließen, die sich daraus ergeben hat, dass Experten in Zukunft nicht mit der Durchführung weiterer Studien rechnen [11]. Die Gruppe hat auch Stellung dazu bezogen, wie ein Neugeborenencreening auf SCD organisiert sein sollte, insbesondere welche Methoden als angemessen angesehen werden. Wir bitten Sie, den erlangten Konsensus bei Ihrer Bewertung zu beachten.

Im Hinblick auf die Methodenbewertung halten wir die angelegten Bewertungskriterien für zu streng. Ergebnisse riesiger Screeningpopulationen bleiben so unberücksichtigt, z.B. aus dem kalifornischen Programm [12,13]. Auch die umfangreichen britischen Daten finden dadurch nicht die angemessene Beachtung [6,14-16]. Mit Blick auf das britische Programm möchten wir außerdem auf ergänzende Publikationen außerhalb wissenschaftlicher Fachjournale hinweisen, die Teil des nationalen Berichtswesens zum Screeningprogramm und frei online verfügbar sind, z.B.

[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)

oder

<https://www.gov.uk/government/publications/sickle-cell-and-thalassaemia-screening-data-trends-and-performance-analysis>

Insgesamt vertreten wir den Standpunkt, dass es klare Hinweise auf den Nutzen eines Screenings auf SCD bei Neugeborenen im Vergleich zu keinem Screening gibt.

Dieser Nutzen drückt sich sowohl in einer reduzierten Mortalität, als auch in einer verringerten Morbidität aus. Zudem haben die akzeptierten Tests zum Screening auf SCD bei Neugeborenen (siehe Ref. [11]) alle hervorragende Gütekriterien, so dass in einem deutschen Programm verschiedene Methoden zur Anwendung kommen könnten. Dies ist insbesondere mit Blick auf das deutsche Gendiagnostikgesetz von Interesse, da die Tandemmassenspektrometrie zum Beispiel erlaubt, detektierte Genträger durch einen Softwarealgorithmus auszublenden.

Im Hinblick auf den Umgang mit den Testergebnissen von Frühgeborenen möchten wir an dieser Stelle noch einmal darauf hinweisen, dass die Vorgaben der AWMF-Leitlinie 024/012 „Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien“ unserer Ansicht nach ausreichend sind, um auch ein verlässliches Neugeborenen-Screening auf SCD bei Frühgeborenen durchzuführen. Demnach soll bei Frühgeborenen vor vollendeten 32 Schwangerschaftswochen im korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen ein abschließendes Zweitscreening durchgeführt werden. Ab einem korrigierten Alter von 34 Schwangerschaftswochen kann die Diagnose einer SCD zuverlässig gestellt werden. Im Zeitfenster von der 32.-34. Schwangerschaftswoche besteht ein etwas erhöhtes Risiko falsch-positive Befunde zu erheben, d.h. in diesem Alter kann es passieren, dass eine Heterozygotie als Homozygotie befundet wird. Ein solcher Befund würde dann aber im Rahmen der Bestätigungsdagnostik wieder korrigiert werden [17].

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie unsere Stellungnahme zum Anlass nehmen würden, Ihre strengen Ein- und Ausschlusskriterien für Studienergebnisse noch einmal zu überdenken und hoffen sehr darauf, dass Sie abschließend ein positives Votum für ein Neugeborenen-Screening auf SCD bei Neugeborenen in Deutschland im Sinne des Antrags erteilen werden.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Georg Hoffmann
Vorsitzender der Screening-Kommission der DGKJ



Prof. Dr. Martin Schrappe
Vorstandsvorsitzender der GPOH



Dr. Stephan Lobitz
Sprecher für das GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit



Dr. Uta Nennstiel
Präsidentin der DGNS

Literatur

1. Pattloch, D. Sichelzellkrankheit unter Neugeborenen in Deutschland: Eine Studie an Routinedaten der AOK. *Das Gesundheitswesen* **2018**, 10.1055/a-0719-5165, doi:10.1055/a-0719-5165.
2. 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*, 117-122, doi:10.1258/096914107782066185.
3. 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*, 1600-1602.
4. Serjeant, G.R.; Serjeant, B.E. Management of sickle cell disease; lessons from the Jamaican Cohort Study. *Blood Rev* **1993**, *7*, 137-145.
5. Le, P.Q.; Ferster, A.; Dedeken, L.; Vermylen, C.; Vanderfaeillie, A.; Rozen, L.; Heijmans, C.; Huybrechts, S.; Devalck, C.; Cotton, F., et al. Neonatal screening improves sickle cell disease clinical outcome in Belgium. *J Med Screen* **2018**, *25*, 57-63, doi:10.1177/0969141317701166.
6. 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*, 648-653, doi:10.1136/archdischild-2017-313213.
7. Vichinsky, E.; Hurst, D.; Earles, A.; Kleman, K.; Lubin, B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics* **1988**, *81*, 749-755.
8. Bardakjian-Michau, J.; Guilloud-Bataillie, M.; Maier-Redelsperger, M.; Elion, J.; Girot, R.; Feingold, J.; Galacteros, F.; de Montalembert, M. Decreased morbidity in homozygous sickle cell disease detected at birth. *Hemoglobin* **2002**, *26*, 211-217.
9. Gaston, M.H.; Verter, J.I.; Woods, G.; Pegelow, C.; Kelleher, J.; Presbury, G.; Zarkowsky, H.; Vichinsky, E.; Iyer, R.; Lobel, J.S., et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* **1986**, *314*, 1593-1599, doi:10.1056/NEJM198606193142501.
10. Wang, W.C.; Ware, R.E.; Miller, S.T.; Iyer, R.V.; Casella, J.F.; Minniti, C.P.; Rana, S.; Thornburg, C.D.; Rogers, Z.R.; Kalpatthi, R.V., et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet* **2011**, *377*, 1663-1672, doi:10.1016/S0140-6736(11)60355-3.
11. Lobitz, S.; Telfer, P.; Cela, E.; Allaf, B.; Angastiniotis, M.; Backman Johansson, C.; Badens, C.; Bento, C.; Bouva, M.J.; Canatan, D., et al. Newborn screening for sickle cell disease in Europe: recommendations from a Pan-European Consensus Conference. *Br J Haematol* **2018**, *183*, 648-660, doi:10.1111/bjh.15600.
12. Eastman, J.W.; Wong, R.; Liao, C.L.; Morales, D.R. Automated HPLC screening of newborns for sickle cell anemia and other hemoglobinopathies. *Clin Chem* **1996**, *42*, 704-710.
13. 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*, 262-271.
14. Streetly, A.; Clarke, M.; Downing, M.; Farrar, L.; Foo, Y.; Hall, K.; Kemp, H.; Newbold, J.; Walsh, P.; Yates, J., et al. Implementation of the newborn screening programme for sickle cell disease in England: results for 2003-2005. *J Med Screen* **2008**, *15*, 9-13, doi:10.1258/jms.2008.007063.
15. 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*, 26-30, doi:10.1136/jcp.2008.058859.



16. Daniel, Y.A.; 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*, 175-178, doi:10.1177/0969141316631008.
17. Hustace, T.; Fleisher, J.M.; Sanchez Varela, A.M.; Podda, A.; Alvarez, O. Increased prevalence of false positive hemoglobinopathy newborn screening in premature infants. *Pediatr Blood Cancer* **2011**, *57*, 1039-1043, doi:10.1002/pbc.23173.