

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

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ABSCHLUSSBERICHT' is centered in white text on a dark blue segment that spans approximately 12 segments.

**ABSCHLUSSBERICHT**

Projekt: S22-02

Version: 1.0

Stand: 05.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1711

DOI: 10.60584/S22-02

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

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

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

24.11.2022

## Interne Projektnummer

S22-02

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/S22-02>

## 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**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenencreening (ENS); Abschlussbericht [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/S22-02>.

### **Schlagwörter**

Neugeborenencreening, Vitamin-B12-Mangel, Homocystinurie, Propionazidämie, Methylmalonazidurie, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

### **Keywords**

Neonatal Screening, Vitamin B12 Deficiency, Homocystinuria, Propionic Acidemia, Methylmalonic Acidemia, Benefit Assessment, Systematic Review

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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen 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**

- Anibh Das, Medizinische Hochschule Hannover

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

#### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahmen Anja Simon, Hanna Benz und 2 weitere Personen teil.

Ziel des Betroffenenengesprächs war es, Informationen zu folgenden Themenbereichen zu erhalten: Erwartungen an die Früherkennungsuntersuchung und Motivation zur Teilnahme, Erfahrungen mit der Untersuchung, Konsequenzen von Ergebnissen und Sorgen in Bezug auf die Screening-Untersuchung.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem persönlichen Austausch sowie der Deutschen Interessengemeinschaft Phenylketonurie und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e. V. (DIG PKU). Die Betroffenen sowie die DIG PKU waren nicht in die Berichterstellung eingebunden.

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

- Stefan Sauerland
- Gunnar Plinke
- Konstanze Angelescu
- Marco Knelangen
- Marie Kumpf
- Fabian Lotz
- Martina Markes
- Sandra Molnar
- Yvonne Zens

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie [HU], Propionazidämie [PA] und Methylmalonazidurie [MMA]) im erweiterten Neugeborenencreening (ENS). Dabei wird das Neugeborenencreening auf die 4 Zielerkrankungen im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet.

### ***Fazit***

In der Abwägung von möglichem Nutzen und Schaden ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Früherkennung eines erworbenen Vitamin-B12-Mangels im Rahmen des erweiterten Neugeborenencreenings (ENS). Mangels aussagekräftiger Evidenz aus Interventionsstudien zur Screeningkette sowie vergleichender Interventionsstudien zum Therapiebeginn sind Nutzen oder Schaden der Früherkennung einer Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie im Rahmen des ENS hingegen unklar. Da jedoch ein alleiniges Vitamin-B12-Mangel-Screening technisch kaum durchführbar erscheint, sollte eine gemeinsame Früherkennung aller 4 hier relevanten Zielerkrankungen erwogen werden. Eine vergleichende Begleitevaluation zu allen Zielerkrankungen ist ausgehend von den vorhandenen Strukturen grundsätzlich möglich und angesichts der dürftigen Datenlage auch erforderlich.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Kernaussage</b> .....	<b>v</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>6</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>9</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>9</b>
<b>4.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette</b> .....	<b>10</b>
<b>4.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn</b> .....	<b>12</b>
<b>4.4 Studien zur diagnostischen Güte</b> .....	<b>21</b>
<b>4.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
4.5.1 Nutzen-Schaden-Abwägung .....	<b>21</b>
4.5.1.1 Spezifische Aspekte zu den genetisch bedingten Zielerkrankungen.....	<b>22</b>
4.5.1.2 Zusammenfassende Bewertung zu den genetisch bedingten Zielerkrankungen .....	<b>23</b>
4.5.1.3 Spezifische Aspekte zum erworbenen Vitamin-B12-Mangel .....	<b>24</b>
4.5.1.4 Zusammenfassende Bewertung zum erworbenen Vitamin-B12-Mangel ..	<b>26</b>
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>27</b>
<b>6 Fazit</b> .....	<b>32</b>
<b>Details des Berichts</b> .....	<b>33</b>
<b>A1 Projektverlauf</b> .....	<b>33</b>
<b>A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>33</b>
<b>A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>34</b>
<b>A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0</b> .....	<b>36</b>
<b>A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette</b> .....	<b>36</b>
A2.1.1 Population.....	<b>36</b>
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	<b>37</b>
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	<b>37</b>
A2.1.4 Studientypen .....	<b>37</b>
A2.1.5 Studiendauer .....	<b>38</b>

A2.1.6	Publikationssprache.....	38
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	38
<b>A2.2</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zu Therapiebeginn.....</b>	<b>39</b>
A2.2.1	Population.....	39
A2.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	40
A2.2.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	40
A2.2.4	Studientypen .....	40
A2.2.5	Studiendauer .....	41
A2.2.6	Publikationssprache.....	41
A2.2.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	41
<b>A2.3</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte .....</b>	<b>42</b>
A2.3.1	Population.....	42
A2.3.2	Indextest .....	42
A2.3.3	Referenztest.....	43
A2.3.4	Zielgrößen .....	43
A2.3.5	Studientypen .....	43
A2.3.6	Studiendauer .....	43
A2.3.7	Publikationssprache.....	43
A2.3.8	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	44
<b>A2.4</b>	<b>Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....</b>	<b>44</b>
<b>A2.5</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>45</b>
A2.5.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten .....	45
A2.5.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien .....	45
A2.5.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene .....	46
A2.5.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung .....	47
<b>A2.6</b>	<b>Informationsbewertung und -synthese.....</b>	<b>47</b>
A2.6.1	Darstellung der Einzelstudien.....	48
A2.6.1.1	Darstellung der Einzelstudien (vergleichende Interventionsstudien) .....	48
A2.6.1.2	Darstellung der Einzelstudien (Studien zur diagnostischen Güte) .....	48
A2.6.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	48
A2.6.2.1	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (vergleichende Interventionsstudien).....	48
A2.6.2.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Studien zur diagnostischen Güte) .....	49

A2.6.3	Metaanalysen .....	50
A2.6.3.1	Metaanalysen (vergleichende Interventionsstudien).....	50
A2.6.3.2	Metaanalysen (Studien zur diagnostischen Güte).....	51
A2.6.4	Sensitivitätsanalysen .....	52
A2.6.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
A2.6.6	Aussagen zur Beleglage .....	53
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>55</b>
<b>A3.1</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>55</b>
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten .....	55
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung .....	55
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	55
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken .....	55
A3.1.2.1.2	Studienregister .....	58
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	58
A3.1.2.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	58
A3.1.2.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken.....	58
A3.1.2.2.3	Anhörung.....	58
A3.1.2.2.4	Autorenanfragen .....	58
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	59
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	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>62</b>
A4.3.1	Übergreifende Aspekte.....	62
A4.3.2	Exemplarische Darstellung zur Nichtverwertbarkeit von Daten am Beispiel der Studie Walter 1998 .....	63
<b>A4.4</b>	<b>Screening-Abläufe im Heidelberger Pilot-Screeningprogramm.....</b>	<b>64</b>
<b>A4.5</b>	<b>Prävention des erworbenen Vitamin-B12-Mangels.....</b>	<b>65</b>
<b>A4.6</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum Vorbericht .....</b>	<b>65</b>
<b>A5</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>82</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten.....</b>	<b>91</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>91</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche..</b>	<b>91</b>
A6.2.1	vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette.....	91
A6.2.2	vergleichende Interventionsstudien zu Therapiebeginn.....	97

<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten .....</b>	<b>109</b>
<b>A7</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>110</b>
<b>A7.1</b>	<b>Bibliografische Datenbanken.....</b>	<b>110</b>
<b>A7.2</b>	<b>Studienregister .....</b>	<b>119</b>
<b>A8</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>	<b>120</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht der eingeschlossenen Studien .....	10
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette) .....	39
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn) .....	42
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte) .....	44
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	53
Tabelle 6: Studienpool der Nutzenbewertung.....	59
Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht .....	67

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette.....	56
Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu vergleichenden Interventionsstudien zu Therapiebeginn .....	57

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
cbl	Cobalamin
CBS	Cystathionin- $\beta$ -Synthase
CoA	Coenzym-A
DIG PKU	Deutsche Interessengemeinschaft Phenylketonurie und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
ENS	erweitertes Neugeborenencreening
FSG	aufgrund eines familiären Falls identifizierte Fälle
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
HU	Homocystinurie
HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom
MMA	Methylmalonazidurie
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
mut0	vollständiger Ausfall der Methylmalonyl-CoA-Mutase
mut-	partieller Ausfall der Methylmalonyl-CoA-Mutase
NBS	Neugeborenencreening
NSG	Neugeborenencreeninggruppe
PA	Propionazidämie
PPV	positiver prädiktiver Wert
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SÜ	systematische Übersicht
VOPT	Verification of only positive Testers

## 1 Hintergrund

Vitamin-B12-Mangel, Homocystinurie, Propionazidämie und auch Methylmalonazidurie können die altersentsprechende motorische und neurokognitive Entwicklung von Kindern gefährden. In Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung kann das Leben eines Neugeborenen in Gefahr sein.

Ein Vitamin-B12-Mangel bei Neugeborenen kann durch einen mütterlichen Vitamin-B12-Mangel [1] oder durch die seltene angeborene (autosomal-rezessiv vererbte) genetische Erkrankung Transcobalamin-II-Mangel [2] bedingt sein. Vitamin-B12 ist ein wichtiger Co-Faktor für Stoffwechselprozesse, insbesondere im Zentralnervensystem; ein Mangel kann zu irreversiblen neurologischen Schäden und Entwicklungsstörungen führen [1,2]. Der sensitivste Parameter zum Finden eines Vitamin-B12-Mangels ist die Methylmalonsäure im Urin, welche erhöht ist; der Homocysteinwert im Plasma ist meist auch erhöht [1,2]. Eine genetische Analyse ermöglicht den Nachweis eines Transcobalamin-II-Mangels [2]. Für den Transcobalamin-II-Mangel wird auf der Seite <https://www.orpha.net>, dem Portal für seltene Erkrankungen und Orphan Drugs, eine Prävalenz von weniger als 1:1 000 000 angegeben [3]. Die Angaben zur Häufigkeit des mütterlich bedingten Vitamin-B12-Mangels variieren zwischen 1:5300 [1] bis zu weniger als 1:100 000 Neugeborene [4] und resultieren im Wesentlichen aus Untersuchungen in Neugeborenen-screensings auf eben einen solchen Mangel. Bei beiden Mangelzuständen sollte durch parenterale Gabe (intravenös, intramuskulär) von Vitamin-B12 behandelt werden [1]. Während der mütterlich bedingte Mangel (nachfolgend erworbener Vitamin-B12-Mangel) nur kurzzeitig behandelt wird [1], ist bei der genetisch bedingten Erkrankung eine lebenslange parenterale Supplementierung erforderlich [2].

Bei der Homocystinurie (HU) handelt es sich um eine Sammelbezeichnung für mehrere angeborene (autosomal-rezessiv vererbte) Stoffwechselstörungen, denen eine Anreicherung der Aminosäure Homocystein im Blut bzw. Homocystin im Urin gemein ist [5]. Erhöhte Homocysteinwerte sowie andere sich anstauende Intermediate des Homocysteinstoffwechsels vermitteln die Symptome [6]. Der klassischen HU, auch als Typ-1-HU bezeichnet, liegt ein Cystathionin- $\beta$ -Synthase(CBS)-Mangel zugrunde [7]. Die Erkrankung manifestiert sich an Augen, Skelett, Gefäßsystem und nicht zuletzt im Gehirn [7,8]. Voneinander abzugrenzen sind die beiden Subtypen einer Pyridoxin-responsiven und einer Pyridoxin-non-responsiven CBS-Mangel basierten HU: erstere zeichnen sich durch weniger schwerwiegende Verläufe sowie eine bessere Langzeitprognose unter Therapie aus [9,10]. Der Nachweis der Erkrankung erfolgt über eine genetische Analyse [11]. Die Angabe zu ihrer Häufigkeit bei Neugeborenen liegt bei etwa 1:500 000 [12]. Die lebenslange Therapie beinhaltet im Wesentlichen die Gabe von Vitaminen sowie ggf. eine proteinarme Diät und Gabe von Betain [8]. Auch die angeborenen Cobalamin(cbl)-Stoffwechseldefekte cblD1, cblE sowie cblG, die jeweils Subtypen eines Methylcobalaminmangels bedingen, werden unter HU, auch bezeichnet als HU ohne Methylmalonazidurie, zusammengefasst [13]. Sie manifestieren sich insbesondere

im Gehirn; im Rahmen banaler Infekte kann es zum metabolischen Schlaganfall („metabolic stroke“) mit irreversiblen neurologischen Schäden kommen [6,13]. Der Nachweis des jeweils zugrunde liegenden Defekts erfolgt über eine genetische Analyse [13]. Angaben zur Häufigkeit dieser Stoffwechselstörungen liegen nicht vor. Die lebenslange Therapie beinhaltet im Wesentlichen die Gabe von Vitamin-B12 und ggf. von weiteren Vitaminen [6]. Als dritte Form der HU wird die Hyperhomocysteinämie, bedingt durch einen autosomal-rezessiv vererbten Methylentetrahydrofolat-Reduktase(MTHFR)-Mangel (auch als Typ-2-HU bezeichnet) beschrieben. Oft manifestiert sich der MTHFR-Mangel mit schweren neurologischen Symptomen [6] bis hin zum Koma und Tod [14]. Der Nachweis der Erkrankung erfolgt über eine genetische Analyse [6]. Angaben zur Häufigkeit des MTHFR-Mangels liegen nicht vor. Wesentlicher Baustein der Therapie ist die lebenslange Gabe von hochdosiertem Betain [6,14].

Die Propionazidämie (PA) ist eine seltene angeborene (autosomal-rezessiv vererbte) Stoffwechselstörung und gehört zur Gruppe der Organoazidopathien [5]. Bedingt durch die eingeschränkte Aktivität der Propionyl-Coenzym-A(CoA)-Carboxylase kommt es zu einer Anreicherung von Propionsäure und weiterer toxischer Metabolite, die regelhaft in unterschiedlichen Stoffwechselprozessen anfallen und bei Katabolie vermehrt gebildet werden [15,16]. Dies kann zu schweren Stoffwechselentgleisungen führen, die unbehandelt zu irreversiblen Gehirnschäden bis hin zum Tod führen (metabolischer Schlaganfall) [5,15,16]. Die Diagnose setzt einen erhöhten Spiegel an organischen Säuren im Urin und Propionylcarnitin im Blut voraus; die Konfirmationsdiagnostik erfolgt über eine genetische Analyse [15,17]. Die Angaben zur Häufigkeit der PA variieren zwischen mehr als 1:50 000 [5] und weniger als 1:100 000 [17]. Während die Akuttherapie in der Behandlung der Stoffwechselentgleisung und damit der Sicherung des Überlebens besteht [15], basiert die Langzeittherapie auf einer strengen proteinbewussten Diät (supplementiert mit Spezialaminosäuremischungen ohne Vorstufen der Propionsäure), der regelmäßigen Einnahme von Carnitin zwecks Stabilisierung der Stoffwechsellage [5,15,16] sowie Maßnahmen zur Minimierung der Propionsäurebildung durch Bakterien im Darm [5,16]. Zur Stabilisierung der Stoffwechsellage wird zudem eine Lebertransplantation im Kleinkindalter diskutiert [15,16]. Darüber hinaus ist eine Kontrolle und Therapie möglicher (Langzeit-)Schäden, beispielsweise hinsichtlich neurologischer, nephrologischer, kardiologischer sowie pankreatischer Komplikationen indiziert [15,16].

Bei der Methylmalonazidurie (MMA) handelt es sich um eine Sammelbezeichnung für mehrere seltene angeborene (autosomal-rezessiv vererbte) Stoffwechselstörungen, die wie die PA zur Gruppe der Organoazidopathien gehören [5]. Die Häufigkeit einer MMA wird mit 1:250 000 angegeben [5]. Zu unterscheiden ist die MMA ohne HU [18] von einer MMA mit HU [19]. Dabei ist die MMA ohne HU nochmals nach Vitamin-B12-responsiv [20] bzw. Vitamin-B12-resistent Typ mut0 [21] und partiell Vitamin-B12-resistent Typ mut- [22] zu unterscheiden.

Der Vitamin-B12-sensiblen MMA ohne HU liegen unterschiedliche cbl-Defekte (cblA, cblB oder cblD2) zugrunde, die jeweils einen Adenosylcobalaminmangel bedingen [20]. Stoffwechsell-entgleisungen bis hin zu Koma sowie Schädigungen des Gehirns und deren Folgen sind zentrale Symptome der Erkrankung; Langzeitfolgen betreffen neben dem Gehirn vor allem die Nieren [20]. Der Nachweis der Erkrankung erfolgt über eine genetische Analyse [15]. Während die Akuttherapie in der Behandlung der Stoffwechsell-entgleisung und damit der Sicherung des Überlebens besteht, basiert die Langzeittherapie auf einer strengen proteinbewussten Diät (supplementiert mit Spezialamino-säuremischungen ohne Vorstufen der Methylmalonsäure), der Gabe von Vitamin-B12 und ggf. von Carnitin zwecks Stabilisierung der Stoffwechsellage [15,20] sowie Maßnahmen zur Minimierung der Propionsäurebildung durch Bakterien im Darm [20]. Abgesehen von der Vitamin-B12-Gabe stellt sich die Langzeittherapie von Vitamin-B12-resistenter MMA ohne HU vergleichbar dar [23], im Fall der Vitamin-B12-resistenten MMA ohne HU sind jedoch auch Fälle bekannt, die auf die Gabe von Vitamin-B12 ansprechen [22]. Aufgrund der Schwere der Erkrankung kann zudem eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden [15,16,23]. Dabei weisen Betroffene mit einem vollständigen Ausfall der Methylmalonyl-CoA-Mutase (mut0) gegenüber denjenigen mit einem partiellen Enzymausfall (mut-) die schwerwiegenderen Verläufe sowohl in der Akutphase als auch im Langzeitverlauf auf [23]. Die Diagnose der Erkrankung beinhaltet eine Bestimmung organischer Säuren im Urin und Propionylcarnitin im Blut, gefolgt von einer genetischen Analyse [15].

Der MMA mit HU liegen unterschiedliche cbl-Defekte (cblC, cblD, cblF oder cblJ) zugrunde, die jeweils gleichzeitig sowohl einen Methylcobalamin- als auch Adenosylcobalaminmangel bedingen [19]. Das Symptomspektrum umfasst bei allen Betroffenen geistige und körperliche Retardierung sowie ophthalmologische Auswirkungen [19]. Der Nachweis der Erkrankung erfolgt über eine genetische Analyse [19]. Die Therapie besteht in der Gabe von hoch dosiertem Vitamin B12 (parenteral), Biotin und Folsäure [19].

HU, PA und MMA sind Stoffwechsell-erkrankungen vom sogenannten „Intoxikations-Typ“. Hiermit ist die Bildung toxischer Metabolite im Rahmen kataboler Zustände durch Freisetzung von Aminosäuren aus endogenen Reserven gemeint. Diese können aufgrund des Stoffwechsell-defekts nicht komplett metabolisiert werden, so dass toxische Metabolite entstehen und den Körper vergiften. Solche katabolen Episoden, im Rahmen der postpartalen Katabolie oder bei banalen fieberhaften Infekten können Stoffwechsell-erkrankungen („Metabolic Stroke“) triggern, die zu einem „Residualsyndrom“ führen können. Insofern ist der Krankheitsverlauf der Patienten nicht nur durch den Gendefekt, sondern auch durch exogene Faktoren determiniert [6,7,15].

Zur Diagnostik von Vitamin-B12-Mangel, HU, PA und auch MMA kann auf Filterpapier aufgetropftes Trockenblut verwendet werden [24,25]. Für Vitamin-B12-Mangel, MMA und PA

wird dieses unter anderem auf den Metabolit Propionylcarnitin untersucht. Der Metabolit Methionin ist für die Erkennung einer HU hilfreich [24]. Beim in Deutschland gemäß der Kinder-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) [26] durchgeführten erweiterten Neugeborenencreening (ENS) wird in der 36. bis 72. Lebensstunde Venen- oder Fersenblut gewonnen, auf Filterpapierkarten aufgetropft und hinsichtlich anderer Zielerkrankungen untersucht. Vitamin-B12-Mangel, HU, PA und MMA gehören bislang nicht zu den Zielerkrankungen, auf die im Rahmen des ENS untersucht wird.

Ziel eines Neugeborenencreenings auf Vitamin-B12-Mangel, HU, PA oder MMA ist die frühere Identifikation und Behandlung von betroffenen Kindern, bevor es zu einer metabolischen Entgleisung mit irreversiblen neurologischen Schäden im Sinne eines Residualsyndroms kommt.

## 2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie [HU], Propionazidämie [PA] und Methylmalonazidurie [MMA]) im erweiterten Neugeborenencreening (ENS)<sup>1</sup>. Dabei wird das Neugeborenencreening auf die 4 Zielerkrankungen im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bewertet.

---

<sup>1</sup> Sofern nicht explizit anders vermerkt, wird der Begriff Zielerkrankungen nachfolgend synonym für Vitamin-B12-Mangel, HU, PA und MMA verwendet.

### 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 von Interventionsstudien, die einen Vergleich eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn ermöglichen, 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 Prüfintervention bildete das Neugeborenencreening auf wenigstens eine der Zielerkrankungen. Als Vergleichsintervention galt kein Neugeborenencreening auf die Zielerkrankungen.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),
- Morbidität (zum Beispiel Entwicklungsstörungen und Wachstumsstörungen, Krankenhausaufenthalte),
- (schwerwiegende) 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, sollten auch nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien und vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen werden.

#### **Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn**

Sofern keine oder in nicht ausreichender Qualität vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung identifiziert wurden, wurden für die Bewertung auch Interventionsstudien berücksichtigt, die einen Vergleich eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn ermöglichten. Die Diagnosestellung bei Patientinnen und Patienten mit früherem Therapiebeginn musste auf die Screeningsituation bei Neugeborenen übertragbar sein. Für die zu prüfende Intervention wurden 2 verschiedene Zeitpunkte des Therapiebeginns berücksichtigt. Zum einen wurde (a) ein präsymptomatischer Behandlungsbeginn als zu prüfende Intervention berücksichtigt. Zum anderen wurde (b) ein früherer Therapiebeginn bei bereits vorliegender Symptomatik als zu prüfende Intervention herangezogen. Als Vergleichsintervention galt jeweils ein späterer Therapiebeginn bei vorliegender Symptomatik. Für die Untersuchung wurden die oben genannten

patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Es wurden RCTs in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Sofern zur Fragestellung keine RCTs vorlagen, wurden Studien mit niedrigerem Evidenzniveau (retrospektive vergleichende Studien) in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

### **Studien zur diagnostischen Güte**

Sofern sich aus der Vorverlegung des Therapiebeginns eine positive Aussage zum Nutzen ergab (siehe Abschnitt „Informationsbeschaffung, Informationsbewertung und Synthese“), wurden im Rahmen des vorliegenden Berichts auch Studien zur diagnostischen Güte zur Nutzenbewertung herangezogen. In der Bewertung wurden Studien mit Neugeborenen eingeschlossen. Als Indextest betrachtet werden alle in den Studien verwendeten diagnostischen Testverfahren oder Kombinationen von Testverfahren zur Testung auf mindestens eine der Zielerkrankungen unter Verwendung von Trockenblut auf Filterpapierkarten.

Für die Erkennung eines Vitamin-B12-Mangels werden solche Nachweise als Referenztest akzeptiert, die eine Bestimmung des Vitamin-B12-Serumspiegels sowie funktioneller Marker im Urin beinhalten. Für die weiteren Zielerkrankungen sind die Referenztests Nachweise des jeweils zugrunde liegenden Enzymdefekts durch genetische Analysen. Bei unauffälligem Befund im Indextest kann alternativ auch die Nachbeobachtung akzeptiert werden.

### **Informationsbeschaffung, Informationsbewertung und Synthese**

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Lag eine solche Basis-SÜ vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten und aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

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 wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Es wurde keine systematische Übersicht als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung ergab 3 für die Fragestellung relevante vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette. Es wurde keine geplante sowie laufende Studie identifiziert. Die letzte Suche nach Studien zur Screeningkette fand am 23.01.2023 statt.

Die Informationsbeschaffung ergab 13 für die Fragestellung relevante vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn. Es wurde keine geplante sowie laufende Studie identifiziert. Die letzte Suche nach vergleichenden Therapiestudien fand am 14.02.2023 statt.

Da sich weder aus den Interventionsstudien der Screeningkette noch aus den Interventionsstudien zum Therapiebeginn eine positive Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns ergaben, erfolgte keine Informationsbeschaffung von Studien zur diagnostischen Güte.

Eine Übersicht über alle eingeschlossenen Studien für die jeweiligen Fragestellungen einschließlich der Darstellung der Zielerkrankungen befindet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht der eingeschlossenen Studien

Zielerkrankungen	Studie	Daten verwertbar <sup>a</sup>
<b>Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette</b>		
<b>PA und MMA</b>	Barends 2014 [27]	nein
	Lund 2020 [28]	nein
<b>PA, MMA und HU</b>	Wilson 2012 [29]	nein
<b>Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn</b>		
<b>Vitamin-B12-Mangel</b>	<b><i>Transcobalamin-II-Mangel-bedingter neonataler Vitamin-B12-Mangel</i></b>	
	Monagle 1995 [30]	nein
<b>HU</b>	<b><i>Pyridoxin-non-responsive CBS-Mangel-basierte HU</i></b>	
	Yap 1998 [31-33]	nein
	Mulvihill 2001 [34,35]	nein
	Purcell 2017 [36]	nein
	Walter 1998 [37]	nein
	<b><i>MTHFR-Mangel-basierte HU</i></b>	
	Strauss 2007 [38]	nein
	Yverneau 2022 [39]	nein
	<b>PA</b>	Liu 2022 [40]
Haijes 2020 <sup>b</sup> [41]		nein
<b>MMA</b>	<b><i>MMA mit HU</i></b>	
	Ahrens-Nicklas 2017 [42]	nein
	Bourque 2021 [43]	nein
	Gizicki 2014 [44]	nein
	He 2020 [45]	nein
<p>a. Für Details siehe in den nachfolgenden Abschnitten 4.2 und 4.3.  b. Ein Teil des Patientenkollektivs war von MMA betroffen.  CBS: Cystathionin-<math>\beta</math>-Synthase; HU: Homocystinurie; MMA: Methylmalonazidurie; MTHFR: Methylentetrahydrofolat-Reduktase; PA: Propionazidämie</p>		

## 4.2 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Als vergleichende Studien der Screeningkette wurden Barends 2014 [27], Lund 2020 [28] und Wilson 2012 [29] identifiziert. Wie nachfolgend ausgeführt, werden die Ergebnisse dieser Studien nicht dargestellt. Daher folgt lediglich eine kurze Charakterisierung dieser 3 Studien und die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials entfällt.

Die Studie Barends 2014 [27] präsentiert retrospektiv aus Krankenakten erhobene Daten zum ENS im australischen Bundesstaat Victoria, die alle Fälle in einem Zeitraum von 12 Jahren (Februar 2002 bis Januar 2014) abdecken sollen. Diesen werden ebenfalls retrospektiv erhobene Daten aller Patientinnen und Patienten gegenübergestellt, die in dem Zeitraum 12

Jahre vor Einführung dieses Screenings 2002 klinisch diagnostiziert wurden. Von den in der vorliegenden Nutzenbewertung interessierenden Zielerkrankungen umfasst das untersuchte ENS die PA sowie bestimmte Subtypen der MMA. Hierfür wurde in der 48. bis 72. Lebensstunde Blut gewonnen, auf Filterpapierkarten aufgetropft und mittels Tandemmassenspektrometrie untersucht. Innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden insgesamt 847 418 Neugeborene gescreent. Dabei wurden 6 Neugeborene mit PA und 1 Neugeborenes mit MMA identifiziert. In den 12 Jahren vor Einführung des ENS auf diese Erkrankungen wurden demgegenüber keine Fälle von PA beziehungsweise 2 Fälle von MMA klinisch diagnostiziert. Die Autorinnen und Autoren präsentieren Daten zum patientenrelevanten Endpunkt Krankenhausaufenthalte mit unterschiedlichen Operationalisierungen.

Bei der Studie Lund 2020 [28] handelt es sich um eine Evaluation des ENS in Dänemark, das auch die in der vorliegenden Nutzenbewertung interessierenden Zielerkrankungen PA sowie nicht abschließend beschriebene Subtypen der MMA umfasst. Hierfür wurde in den ersten Jahren des Programms ab 2002 am 4. bis 9. Lebenstag und seit dem Jahr 2009 in der 48. bis 72. Lebensstunde Fersenblut gewonnen, auf Filterpapierkarten aufgetropft und mittels Tandemmassenspektrometrie untersucht. Die in den Jahren 2002 bis 2019 insgesamt 967 780 gescreenten Neugeborenen sollten mit allen innerhalb dieser Zeitperiode nicht gescreenten Neugeborenen (N = 82 930) sowie mit einer historischen Kohorte von allen Kindern, die im Zeitraum 1992 bis 2001 geboren und klinisch diagnostiziert wurden, verglichen werden. Hierfür planten die Autorinnen und Autoren, neben Daten zur Häufigkeit der Diagnosen auch Daten zu Folgeerscheinungen der jeweiligen Erkrankungen wie metabolische Dekompensationen und Entwicklungsstörungen zu erheben. Unter den Gescreenten wurden nach Ausschluss von 2 falsch-positiven Fällen insgesamt 7 Neugeborene mit entweder PA oder MMA identifiziert – differenziertere Ausführungen werden nicht gemacht. In der gleichen Zeit wurde unter den nicht gescreenten 1 Fall von PA klinisch diagnostiziert. Angaben zur historischen Kohorte fehlen gänzlich in der Publikation.

Bei der Studie Wilson 2012 [29] handelt es sich um eine Evaluation eines ENS in Neuseeland. Von den in der vorliegenden Nutzenbewertung interessierenden Zielerkrankungen umfasst die präsentierte Auswertung nicht näher beschriebene Formen der HU, die PA sowie bestimmte Subtypen der MMA. Die Angaben zur Screeningmethode beschränken sich auf die Verwendung von auf Filterpapierkarten aufgetropftes Blut, das mittels Tandemmassenspektrometrie untersucht wird. Ziel war es, alle mittels unterschiedlicher Maßnahmen zusammengetragenen Fälle der ersten 3 Jahre nach dem Beginn des ENS (Januar 2007 bis Dezember 2009) mit denen, die 3 Jahre vor dessen Einführung (Januar 2004 bis Dezember 2006) klinisch oder aufgrund eines familiären Falls diagnostiziert wurden, zu vergleichen. Neben allgemeinen Angaben zum gesundheitlichen Status präsentieren die Autorinnen und Autoren Daten zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität. Für keinen der betrachteten

Zeiträume wurden Fälle von PA oder MMA berichtet. Demgegenüber ergaben sich 2 Fälle von klinisch diagnostizierter HU unter den nicht gescreenten Kindern.

Die Ergebnisse der 3 Studien zur Screeningkette wurden zum Teil nicht vollständig berichtet. Aus den Angaben war nicht ersichtlich, zu welchen Zielerkrankungen und deren Subtypen die identifizierten Fälle zugeordnet wurden. Daher lässt sich keine verlässliche Aussage zum Nutzen (oder Schaden) eines Screenings auf eine der Zielerkrankungen ableiten.

### **4.3 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn**

Als vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn wurden Monagle 1995 [30], Yap 1998 [31], Mulvihill 2001 [34], Purcell 2017 [36], Walter 1998 [37], Strauss 2007 [38], Yverneau 2022 [39], Liu 2022 [40], Haijes 2020 [41], Ahrens-Nicklas 2017 [42], Bourque 2021 [43], Gizicki 2014 [44] und He 2020 [45] identifiziert. Da die Ergebnisse der Studien nicht dargestellt werden (siehe nachfolgende Ausführungen sowie Abschnitt A4.3.2), folgt lediglich eine kurze Charakterisierung dieser 13 Studien, sortiert nach den jeweils untersuchten Subtypen der 4 Zielerkrankungen. Mangels auswertbarer Daten entfällt jeweils eine Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.

#### **Transcobalamin-II-Mangel-bedingter neonataler Vitamin-B12-Mangel**

Für die Studie Monagle 1995 [30] sollten retrospektiv mittels Aktensichtung alle von Transcobalamin-II-Mangel betroffenen Fälle einer australischen Kinderklinik identifiziert und hinsichtlich ihres Langzeitverlaufs analysiert werden. Es finden sich keine Angaben dazu, in welchem Zeitraum die Fälle identifiziert wurden. Es wurden 5 Fälle identifiziert, die alle im Alter von weniger als 1 Jahr (in 4 Fällen weniger als 2 Monaten) mit Symptomen vorstellig wurden, wobei 1 weiterer Fall angesichts einer Fehldiagnose erst im Alter von 2 Jahren die Diagnose und somit auch Therapie eines Transcobalamin-II-Mangels erhielt. Somit konnten die Angaben als vergleichende Interventionsstudie zum Therapiebeginn interpretiert werden. Die Autorinnen und Autoren machen Angaben zum neurologischen Status je Fall zum letzten verfügbaren Nachbeobachtungszeitpunkt. Die Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn betragen 6 Monate bis 19 Jahre.

Der wesentliche Grund dafür, dass die Studie Monagle 1995 nicht näher herangezogen wurde, liegt darin, dass sie eine relevante Strukturungleichheit und Beobachtungsungleichheit aufweist.

#### **Pyridoxin-non-responsive CBS-Mangel-basierte HU**

Die Autorinnen und Autoren von Yap 1998 [31] analysierten retrospektiv den klinischen Verlauf aller 25 Patientinnen und Patienten mit CBS-Mangel-basierter HU, die im Laufe des 25-jährigen Bestehens des Neugeborenen Screenings (NBS) auf diese Erkrankung (1971 und 1996) in Irland identifiziert worden waren. Dabei unterscheiden sie zwischen 21 NBS-

identifizierten und 4 NBS-übersehenen (falsch-negativen) Fällen, die erst symptomatisch (frühestens im Kleinkindalter; Details siehe unten) diagnostiziert wurden. Somit konnten die Angaben im weitesten Sinne als vergleichende Interventionsstudie zum Therapiebeginn interpretiert werden. Die Therapie startete in der Interventionsgruppe innerhalb von 8 bis 42 Tagen nach der Geburt, in der Vergleichsgruppe mit erfolgter Diagnose. Gemäß Angaben der Autorinnen und Autoren besteht die Kohorte mehrheitlich (24 von 25 Fällen) aus Pyridoxin-non-responsiven CBS-Mangel-basierten HU-Fällen. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren die früh therapierten Fälle zwischen 2,5 und 22,8 Jahre alt. Angesichts der Identifikation über das NBS und des zeitnahen Therapiestarts entspricht dies in etwa den Nachbeobachtungsdauern. In der Vergleichsgruppe wurden lediglich 3 von 4 Personen therapiert. Diese wurden im Alter zwischen 2,4 und 7,0 Jahren diagnostiziert und weisen eine Nachbeobachtungsdauer von 11,7 bis 14,1 Jahre auf. Angaben zu individuellen Patientendaten, Kontaktdaten sowie Herkunft der präsentierten Daten lassen den Schluss zu, dass sich die Publikationen Yap 1999 [32] und Yap 2001 [33] im Wesentlichen ebenfalls auf die Yap 1998 zugrunde liegende Kohorte beziehen. Da sich hieraus keine zusätzlichen relevanten Erkenntnisse für die Nutzenbewertung ziehen lassen, werden diese beiden Publikationen lediglich Yap 1998 zugeordnet und im Folgenden nicht darüber hinausgehend adressiert.

Der wesentliche Grund dafür, dass die Studie Yap 1998 für den vorliegenden Bericht nicht näher herangezogen wurde, liegt darin, dass sie eine relevante Strukturungleichheit und Beobachtungsungleichheit aufweist. Davon losgelöst sei erwähnt, dass die Daten basierend auf dieser Population nur für einen sehr kleinen Teil von Betroffenen im deutschen Versorgungskontext von Relevanz gewesen wären: Denn im Unterschied zu dem in Irland mehrheitlich vertretenen und von den Autorinnen und Autoren in der Studie ausgewerteten Subtyp, der nicht auf Pyridoxin anspricht, dominiert unter kontinentaleuropäischen CBS-Mangel-basierten HU-Patientinnen und -Patienten der Pyridoxin-responsive Subtyp mit weniger schwerwiegenden Verläufen [9,10].

Die Studie Mulvihill 2001 [34] hatte zum Ziel, die Augengesundheit von mit CBS-Mangel-basierter HU Betroffenen mit symptomatisch gestellter Diagnose oder einer schlechten metabolischen Kontrolle der Erkrankung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von früh diagnostizierten und gut kontrollierten Patientinnen und Patienten zu untersuchen. Hierfür wurden retrospektiv für alle Patientinnen und Patienten mit CBS-Mangel-basierter HU, die das Stoffwechsellabor des Universitätskrankenhauses in Dublin aufgesucht hatten, Daten aus den Patientenakten erhoben – weiterführende Angaben zum Zeitraum liegen nicht vor. Gemäß Publikation handelt es sich bei der Einrichtung um das nationale Behandlungszentrum in Irland für Kinder mit dieser Erkrankung. Aus den Darlegungen der Autorinnen und Autoren wären Zuordnungen zu einer via NBS-identifizierten und anschließend therapierten Gruppe und einer Gruppe von symptomatisch diagnostizierten und anschließend therapierten Fällen möglich, sodass die Angaben als vergleichende Interventionsstudie zum Therapiebeginn interpretiert

werden konnten. Es wurden 21 via NBS identifizierte Fälle und 14 symptomatisch diagnostizierte Fälle eingeschlossen. Bei 9 der 14 symptomatischen Fälle wurde ein NBS durchgeführt, welches ein negatives Ergebnis aufzeigte. Während es sich bei den NBS-Fällen jeweils um den Subtyp Pyridoxin-non-responsive CBS-Mangel-basierte HU handelt, besteht die Vergleichsgruppe zu über 70 % (10/14) aus ebendiesem Subtyp. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren die via NBS identifizierten Fälle zwischen 7 und 28 Jahre alt. Angesichts der Identifikation über das NBS und des zeitnahen Therapiestarts entspricht dies in etwa den Nachbeobachtungsdauern. Die Fälle der Vergleichsgruppen wurden im Alter zwischen 1,25 und 28 Jahren diagnostiziert und weisen eine Nachbeobachtungsdauer von 0,5 bis 32 Jahre auf. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren diese Patientinnen und Patienten zwischen 6 und 36 Jahre alt (Median: 24 Jahre). Angaben zu individuellen Patientendaten, Kontaktdaten sowie Herkunft der präsentierten Daten lassen den Schluss zu, dass sich die Publikation Mulvihill 2004 [35] im Wesentlichen ebenfalls auf die Mulvihill 2001 zugrunde liegende Kohorte bezieht. Da sich hieraus keine zusätzlichen relevanten Erkenntnisse für die Nutzenbewertung ziehen lassen, wird diese Publikation lediglich Mulvihill 2001 zugeordnet und im Folgenden nicht darüber hinausgehend adressiert.

Der wesentliche Grund dafür, dass die Studie Mulvihill 2001 hier nicht näher herangezogen wurde, liegt darin, dass sowohl die Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn als auch das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups jeweils nicht ähnlich genug sind und keine altersadjustierten Daten vorliegen. Die Studie weist eine relevante Strukturungleichheit und Beobachtungsungleichheit auf. Davon losgelöst sei erwähnt, dass die Daten basierend auf dieser Population nur für einen sehr kleinen Teil von Betroffenen im deutschen Versorgungskontext von Relevanz gewesen wären (siehe Ausführungen zu Yap 1998).

Für Purcell 2017 [36] wurden retrospektiv alle Patientinnen und Patienten mit Pyridoxin-non-responsiver CBS-Mangel-basierter HU analysiert, die das Stoffwechselzentrum des Universitätskrankenhauses in Dublin aufgesucht hatten – weiterführende Angaben zum Zeitraum liegen nicht vor. Gemäß Publikation handelt es sich bei der Einrichtung um das nationale Behandlungszentrum in Irland für Kinder mit dieser Erkrankung. Gegenstand der Analyse war die körperliche Entwicklung im Sinne des Längenwachstums und des Gewichts, die u. a. zwischen mittels NBS oder aber symptomatisch diagnostizierten Personen verglichen werden sollte. Hierfür wurden retrospektiv Daten aus den Patientenakten erhoben. Die Autorinnen und Autoren berichten, dass im Rahmen der Betreuung dieser Patientinnen und Patienten vorgesehen sei, solche Daten im Alter von 3, 6, 9 und 12 Monaten sowie von 2, 4, 10, 12 und 18 Jahren zu erheben. Es wurden 36 via NBS identifizierte Fälle und 12 symptomatisch diagnostizierte Fälle eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren die via NBS identifizierten Fälle zwischen 0,5 und 43 Jahre alt (Mittelwert 23,70 Jahre). Angesichts der Identifikation über das NBS und des zeitnahen Therapiestarts entspricht dies in etwa den Nachbeobachtungsdauern. Die Fälle der Vergleichsgruppe wurden im Alter zwischen 1,33 und

11,79 Jahren (Mittelwert 5,09 Jahre) diagnostiziert und waren zum Zeitpunkt der letzten Datenerfassung zwischen 11,97 bis 52,59 Jahre alt (Mittelwert 36,64 Jahre).

Der wesentliche Grund dafür, dass die Studie Purcell 2017 hier nicht näher herangezogen wurde, liegt darin, dass mit Blick auf die Unterschiede in den Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn zwischen der Interventions- und der Vergleichsgruppe, fraglich ist, ob und wie, alle eingeschlossenen Fälle ausreichend vollständig in den Analysen berücksichtigt wurden. Davon losgelöst sei erwähnt, dass die Daten basierend auf dieser Population nur für einen sehr kleinen Teil von Betroffenen im deutschen Versorgungskontext von Relevanz gewesen wären (siehe Ausführungen zu Yap 1998).

Es darf davon ausgegangen werden, dass die Studien Yap 1998 [31-33], Mulvihill 2001 [34,35] und Purcell 2017 [36] Überlappungen in den Patientenkollektiven aufweisen, da die Studien alle auf den Datensatz des nationalen Behandlungszentrums in Irland für Kinder mit dieser Erkrankung zurückgegriffen haben. Mangels verwertbarer Daten aus diesen Studien wurde auf eine Überprüfung dieser Annahme verzichtet.

Die retrospektive Studie Walter 1998 [37] hatte zum Ziel, die Behandlungsergebnisse aller Fälle des Diagnose- und Behandlungszentrums am Royal Manchester Children's Hospital (Vereinigtes Königreich) ab 1962, die von CBS-Mangel-basierter HU betroffen waren, zu analysieren. Aus den Angaben der Autorinnen und Autoren zu jeder Person waren Zuordnungen zu einer via NBS identifizierten und anschließend therapierten Gruppe und einer Gruppe von symptomatisch diagnostizierten und anschließend therapierten Fällen möglich, sodass die Angaben als vergleichende Interventionsstudie zum Therapiebeginn interpretiert werden konnten. Es wurden 12 via NBS identifizierte Fälle und 18 symptomatisch diagnostizierte Fälle eingeschlossen. Während es sich bei den NBS-Fällen jeweils um den Subtyp Pyridoxin-non-responsive CBS-Mangel-basierte HU handelt, wiesen lediglich 10 von 18 symptomatisch identifizierten Fällen diesen Subtyp auf. Relevante Details zur Diagnostik werden nicht berichtet. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren die via NBS identifizierten Fälle zwischen 2 und 25 Jahre alt. Angesichts der Identifikation über das NBS und des zeitnahen Therapiestarts entspricht dies in etwa den Nachbeobachtungsdauern. Die Fälle der Vergleichsgruppen wurden im Alter zwischen 4 und 32 Jahren diagnostiziert und weisen eine Nachbeobachtungsdauer von 3 bis 31 Jahre auf. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren diese Patientinnen und Patienten zwischen 12 und 39 Jahre alt. Es werden Diagnosen u. a. zu Augengesundheit, Entwicklungsstörungen und Skoliose dokumentiert.

Der wesentliche Grund dafür, dass die Studie Walter 1998 hier nicht näher herangezogen wurde, liegt darin, dass sowohl die Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn als auch das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups jeweils nicht ähnlich genug sind. Die Studie weist eine relevante Strukturungleichheit und Beobachtungsungleichheit auf. Angesichts der geringen Fallzahl in den Gruppen ist auch eine Adjustierung auf Basis der

vorliegenden individuellen Patientendaten nicht sinnvoll durchführbar. Zusätzlich fehlten wesentliche Informationen zur Operationalisierung der Endpunkte für die individuellen Patientendaten sowie Art und Weise der Erhebung, sodass eine Verwertung der Daten für die Nutzenbewertung nicht möglich ist. Auch die Kriterien für einen dramatischen Effekt wurden nicht erfüllt (siehe Allgemeine Methoden 7.0 [46]). Davon losgelöst sei erwähnt, dass die Daten basierend auf dieser Population nur für einen sehr kleinen Teil von Betroffenen im deutschen Versorgungskontext von Relevanz gewesen wären: Denn im Unterschied zu dem aus Walter 1998 generierbaren Vergleich zum Subtyp einer Pyridoxin-non-responsiven CBS-Mangel-basierten HU, dominiert unter kontinentaleuropäischen CBS-Mangel-basierten HU-Patientinnen und Patienten der Pyridoxin-responsive Subtyp mit weniger schwerwiegenden Verläufen [9,10]. Weitere Details zur Studie Walter 1998 finden sich in Abschnitt A4.3.2. Dort dient sie als Beispiel für eine ausführlichere Begründung zur Nichtverwertbarkeit von Daten.

### **MTHFR-Mangel-basierte HU**

Die Autorinnen und Autoren der Studie Strauss 2007 [38] präsentieren Daten zu den 5 Fällen von MTHFR-Mangel-basierter HU, die in der Zeit von Oktober 2002 bis September 2003 in einer Klinik in den USA identifiziert worden waren. Einer dieser Fälle wurde via NBS identifiziert, 4 wurden symptomatisch diagnostiziert, und zwar im Alter zwischen 7 Monaten und 18 Jahren. Somit konnten die Angaben als vergleichende Interventionsstudie zum Therapiebeginn interpretiert werden. Die Autorinnen und Autoren geben an, dass die Patientinnen und Patienten zumindest laboranalytisch über einen Zeitraum von 4 Jahren begleitet werden sollten, zum Zeitpunkt der Auswertung zwischen 3 und 21 Jahre alt waren, und machen Angaben zur körperlichen und neurologischen Entwicklung.

Der wesentliche Grund dafür, dass die Studie Strauss 2007 hier nicht näher herangezogen wurde, ist, dass das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups nicht ähnlich genug ist. Die Studie weist eine relevante Strukturungleichheit und Beobachtungsungleichheit auf.

Gemäß Angaben der Autorinnen und Autoren handelt es sich bei der Studie Yverneau 2022 [39] um eine retrospektive multizentrische Kohortenstudie. Der Publikation liegt eine Auswertung des European Network and Registry for Homocystinurias and Methylation Defects (E-HOD Register) zugrunde, die prospektiv geplant wurde. Hierüber konnten 62 Fälle von MTHFR-Mangel-basierter HU aus 32 europäischen und nordamerikanischen Zentren identifiziert werden. Ergänzt wurde diese Kohorte um 10 separat in Frankreich rekrutierte Betroffene (aus 7 Zentren). Die Autorinnen und Autoren beabsichtigten u. a., prognostische Faktoren für schwerwiegende neurologische Manifestationen zu untersuchen. Diese multiparametrische Analyse umfasste auch den Vergleich zwischen früherem und späterem Therapiebeginn. Mangels vollständiger Daten wurden für diese Analysen 64 der 72 Fälle berücksichtigt. Diese wiesen eine Nachbeobachtungsdauer zwischen 94 Tagen und 37,4

Jahren (Median: 8,2 Jahre) auf, wozu jedoch nicht die Angabe passt, dass 35 Personen über mehr als 11 Jahre nachbeobachtet wurden. Gleichzeitig liegen keine vergleichenden Angaben zu den Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn oder dem Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups vor.

Der wesentliche Grund dafür, dass die Studie Yverneau 2022 hier nicht näher herangezogen wurde, liegt darin, dass die Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn nicht ähnlich genug sind und die Auswertungen insbesondere keine Adjustierung des Alters zum letzten Follow-up aufweisen. Die Studie weist eine relevante Strukturungleichheit und Beobachtungsungleichheit auf.

### **Propionazidämie**

Für die Studie Liu 2022 [40] sollten retrospektiv die in der Zeit von Januar 2007 bis Dezember 2020 im Pekinger ersten Universitätskrankenhaus diagnostizierten 60 von PA betroffenen Fälle hinsichtlich ihres klinischen Manifestationsspektrums und der ihnen zugrunde liegenden Genvarianten analysiert werden. Die Autorinnen und Autoren berichten u. a. Daten zur Mortalität und geben an, dass 5 Fälle via NBS identifiziert worden waren und die verbleibenden 55 Fälle symptomatisch diagnostiziert wurden. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren die via NBS identifizierten Fälle zwischen 4 Monate und 16 Jahre alt. Sie hatten ihre Diagnose zwischen Tag 7 und Tag 11 nach der Geburt erhalten – Informationen zu Details wie dem Zeitpunkt der Blutentnahme fehlen. Demgegenüber erhielten die symptomatisch diagnostizierten Fälle ihre Diagnose im Alter zwischen 5 Tagen und 4 Jahren, nachdem sie im Alter von 2 Stunden bis 3,5 Jahren (Median 5 Monate) symptomatisch geworden waren. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren sie zwischen 2,4 Monate und 19 Jahre alt. Wie viele Fälle hiervon ihre Diagnose zu einem vergleichbaren Zeitpunkt erhalten hatten wie die der via NBS diagnostizierten Fälle, ist unklar. Bei einem nur geringen Anteil wäre die Studie als vergleichende Interventionsstudie zum Therapiebeginn interpretierbar.

Der wesentliche Grund dafür, dass die Studie Liu 2022 hier nicht näher herangezogen wurde, ist, dass sowohl die Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn als auch das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups nicht ähnlich genug ist und keine altersadjustierten Daten vorlagen. Die Studie weist eine relevante Strukturungleichheit und Beobachtungsungleichheit auf. Rein numerisch waren die Daten (z. B. zu Mortalität und epileptischen Anfällen) auch nicht geeignet, die Kriterien eines dramatischen Effekts zu erfüllen (siehe Allgemeine Methoden 7.0 [46]).

Bei der Studie Haijes 2020 [41] handelt es sich um eine nationale retrospektive Kohortenstudie, in der der klinische Verlauf (u. a. akute metabolische Dekompensationen, Krankenhausaufenthalte) von 76 der 83 niederländischen Fälle von PA (N = 31) oder MMA (N = 45) Betroffenen analysiert werden sollte. Hierfür wurden die Patientenakten von allen 6

niederländischen metabolischen Zentren gesichtet. Der Diagnosezeitraum bezieht sich auf die Zeit Januar 1979 bis Juli 2019. Die von den Autorinnen und Autoren vorgenommenen Vergleiche von Patientinnen und Patienten, die aufgrund eines vorangegangenen familiären Indexfalls (FSG-Gruppe) diagnostiziert wurden, mit dem Verlauf bei den Indexfällen selbst, konnten als vergleichende Interventionsstudie zum Therapiebeginn interpretiert werden. Solche Vergleiche waren gemäß Angaben der Autorinnen und Autoren für 5 PA-Geschwisterpaare sowie ein Geschwistertrio bzw. 3 MMA-Geschwisterpaare möglich. Die PA-FSG-Fälle waren zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 0 Tage und 2 Jahre alt und waren zum Zeitpunkt der Auswertung zwischen 1,4 und 33,4 Jahre alt. Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe wurden im Alter zwischen 3 Tagen und 5 Jahren diagnostiziert und waren zum Zeitpunkt der Auswertung 2,9 bis 37 Jahre alt. Die Unterschiede zwischen dem Alter bei Diagnose innerhalb der PA-Paare variieren zwischen 3 Tagen und 3 Jahren.

Der wesentliche Grund dafür, dass die Studie Haijes 2020 hier nicht näher herangezogen wurde, ist, dass sowohl die Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn als auch das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups jeweils nicht ähnlich genug sind und bedingt durch die Altersunterschiede innerhalb der PA-Paare zum Zeitpunkt der Diagnose die zeitlichen Verzögerungen zum Therapiestart ebenfalls nicht ähnlich genug sind. Die Studie weist eine relevante Strukturungleichheit und Beobachtungsungleichheit auf.

### **MMA mit HU**

Für die Studie Ahrens-Nicklas 2017 [42] sollten retrospektiv alle 12 mittels NBS identifizierten und von cbIC-Mangel-basierter MMA mit HU betroffenen Fälle, die in den Jahren 1999 bis 2015 in einer amerikanischen Kinderklinik (Childrens Hospital of Philadelphia) behandelt wurden, u. a. hinsichtlich ihres Langzeitverlaufs analysiert werden. 10 Fälle erhielten ihre Diagnose 4 bis 7 Tage nach der Geburt, für einen weiteren Fall war dieser Zeitpunkt unbekannt. Demgegenüber wurde 1 Neugeborenes mit auffälligem NBS-Test erst verspätet zur Abklärung überwiesen und erhielt seine Diagnose daher erst an Tag 34. Unter der Annahme, dass eine krankheitsspezifische Therapie mit der Diagnose startete, konnten die Angaben als vergleichende Interventionsstudie zum Therapiebeginn interpretiert werden. Die Autorinnen und Autoren machen u. a. Angaben zu Aspekten der Augengesundheit je Fall zum letzten verfügbaren Nachbeobachtungszeitpunkt.

Der wesentliche Grund dafür, dass die Studie Ahrens-Nicklas 2017 hier nicht näher herangezogen wurde, ist, dass sowohl die Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn (7 Monate bis 16 Jahre) als auch das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups jeweils nicht ähnlich genug sind. Die Studie weist eine relevante Strukturungleichheit und Beobachtungsungleichheit auf.

Bei der Studie Bourque 2021 [43] handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, für die alle von cbIC-Mangel-basierter MMA mit HU betroffenen Fälle eingeschlossen werden sollten, die bis April 2016 im Kinderkrankenhaus von Toronto, Kanada, diagnostiziert und behandelt worden waren. Die Autorinnen und Autoren unterscheiden zwischen 13 Fällen, die im Rahmen des zum Zeitpunkt der Auswertung seit 10 Jahren laufenden NBS identifiziert worden waren (NSG-Gruppe), und 11 Fällen, die erst symptomatisch diagnostiziert worden waren (LDG-Gruppe), sowie 2 Fällen, die aufgrund eines familiären Falls identifiziert worden waren (FSG-Gruppe). Hiervon wären zumindest die Angaben zur NSG- und LDG-Gruppe als vergleichende Interventionsstudie zum Therapiebeginn interpretierbar. Für alle Patientinnen und Patienten wurden retrospektiv Daten zu klinischen Manifestationen aus den Patientenakten erhoben und die Autorinnen und Autoren berichten Daten u. a. zur Augengesundheit, zu Krampfanfällen und zur kardiovaskulären Gesundheit. Zum Zeitpunkt der Auswertung waren die Fälle der NSG-Gruppe zwischen 10 Monate und 7,6 Jahre alt. Angesichts der Identifikation über das NBS und des zeitnahen Therapiestarts entspricht dies in etwa den Nachbeobachtungsdauern. Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe wurden im Alter zwischen 1 Monat und 12,8 Jahren diagnostiziert und waren zum Zeitpunkt der Auswertung zwischen 3,5 und 18 Jahre alt.

Der wesentliche Grund dafür, dass die Studie Bourque 2021 hier nicht näher herangezogen wurde, ist, dass sowohl die Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn als auch das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups jeweils nicht ähnlich genug sind. Die Studie weist eine relevante Strukturungleichheit und Beobachtungsungleichheit auf.

In der Studie Gizicki 2014 [44] sollten retrospektiv alle von cbIC-Mangel-basierter MMA mit HU betroffenen Fälle, die in den Jahren 1984 bis 2012 an die Augenklinik einer kanadischen Universitätskinderklinik (Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine) überwiesen wurden, hinsichtlich ihres ophthalmologischen Langzeitverlaufs analysiert werden. 10 Fälle erhielten ihre Diagnose infolge eines urinbasierten NBS. Demgegenüber erhielten 2 Fälle ihre Diagnose erst im Alter von 9 Monaten bzw. 2 Jahren. Da die krankheitsspezifische Therapie mit der Diagnose startete, konnten die Angaben als vergleichende Interventionsstudie zum Therapiebeginn interpretiert werden. Die Autorinnen und Autoren machen Angaben zur Mortalität sowie zu Aspekten der Augengesundheit je Fall zum letzten verfügbaren Nachbeobachtungszeitpunkt.

Der wesentliche Grund dafür, dass die Studie Gizicki 2014 hier nicht näher herangezogen wurde, ist, dass sowohl die Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn (0 bis 23 Jahre) als auch das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups (2,5 bis ca. 23,5 Jahre) nicht ähnlich genug sind. Die Studie weist eine relevante Strukturungleichheit und Beobachtungsungleichheit auf.

Die Studie He 2020 [45] hatte zum Ziel, retrospektiv zu untersuchen, welche Faktoren unterschiedliche Phänotypen bzw. Verläufe bei von cblC-Mangel-basierter MMA mit HU betroffenen Fällen bedingen, die die in China am häufigsten anzutreffende Variante homozygot tragen. Hierfür betrachteten die Autorinnen und Autoren die 149 Fälle, die in der Zeit von Januar 1998 bis Dezember 2019 im ersten Pekinger Universitätskrankenhaus mittels Gensequenzierung diagnostiziert worden waren. Diese setzten sich zusammen aus 2 Fällen, die pränatal diagnostiziert und von Geburt an therapiert worden waren, 132 Fällen, die symptomatisch diagnostiziert worden waren, sowie 15 Fällen, die über ein NBS identifiziert worden waren. Für die symptomatisch diagnostizierten Fälle wird lediglich das Diagnosezeitfenster (3 Tage bis 101 Monate) berichtet und es fehlen Angaben zu den Nachbeobachtungsdauern bzw. zum aktuellen Alter zum Zeitpunkt der Analysen. Dies ist ein wesentlicher Grund dafür, dass Daten oder Analysen zu diesen Fällen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten. Demgegenüber konnten die Angaben zu den 15 via NBS identifizierten Fälle im weitesten Sinne als vergleichende Interventionsstudie zum Therapiebeginn interpretiert werden. Denn die Autorinnen und Autoren berichten, dass 10 dieser Kinder (nachfolgend NSG-Gruppe) direkt nach erhaltener Diagnose therapiert wurden, was im Alter von 15 Tagen der Fall gewesen ist. Die verbleibenden 5 Kinder (nachfolgend Vergleichsgruppe) starteten erst mit dem Auftreten von Symptomen mit der Therapie, was im Alter von 1 bis 4 Monaten der Fall gewesen ist. Grund dafür sei gewesen, dass ihre Eltern eine konfirmatorische Diagnostik und präsymptomatische Therapie abgelehnt hätten. Es wird berichtet, dass die Kinder der NSG-Gruppe zum Zeitpunkt der Auswertung 2 bis 8 Jahre alt waren und bis dahin eine sogenannte normale psychomotorische und körperliche Entwicklung aufwiesen. Demgegenüber fehlen für die Kinder in der Vergleichsgruppe Angaben zur Nachbeobachtung in der Publikation. Alle Kinder hätten zum Zeitpunkt des Symptomstarts Entwicklungsverzögerungen aufgewiesen. Ebenso hätten zu diesem Zeitpunkt 2 Kinder einen Hydrozephalus gehabt und ein Fall hatte Krampfanfälle. Lediglich in der Diskussion finden sich darüber hinausgehende Angaben zu diesen Fällen. Die Autorinnen und Autoren formulieren, dass diese Kinder eine schwere geistige und motorische Retardierung aufwiesen.

Der wesentliche Grund dafür, dass die Studie He 2020 hier nicht näher herangezogen wurde, liegt darin, dass jegliche Informationen zur Operationalisierung dieser Endpunkte sowie Art und Weise der Erhebung fehlen und damit nicht beurteilt werden konnte, von welcher klinischen Relevanz die umschriebenen Entwicklungsstörungen waren. U. a. auch vor dem Hintergrund der nur kurzen Zeitspanne (1 bis 4 Monate) und der gegebenen Plastizität des Gehirns sowie der Möglichkeit, Entwicklungsfortschritte nach Einsetzen therapeutischer Maßnahmen zu erreichen, waren die Daten nicht geeignet, die Kriterien für einen dramatischen Effekt zu erfüllen (siehe Allgemeine Methoden 7.0 [46]). Davon unbenommen ist die Übertragbarkeit der Daten basierend auf dieser Population auf den deutschen Versorgungskontext sehr fraglich: Denn im Unterschied zu dem aus He 2020 generierbaren

Vergleich von Kindern, die die in China prävalente genetische Variante c.609G>A homozygot tragen, ist diese in der kaukasischen Bevölkerung nur sporadisch vorhanden [47].

#### **4.4 Studien zur diagnostischen Güte**

Da sich weder aus den Interventionsstudien der Screeningkette noch aus den Interventionsstudien zum Therapiebeginn eine positive Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns ergibt, wurden im Rahmen des vorliegenden Berichts keine Studien zur diagnostischen Güte zur Nutzenbewertung herangezogen.

#### **4.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse**

##### **Landkarte der Beleglage**

Für eine Nutzen-Schaden-Abwägung liegen keine Daten vor. Auf die Darstellung der Landkarte der Beleglage wird verzichtet.

##### **Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten**

Es wurde keine relevante Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4). Daher ergab sich keine Einschränkung der Aussagesicherheit bei der vorliegenden Nutzenbewertung.

##### **4.5.1 Nutzen-Schaden-Abwägung**

##### **Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette**

Die 3 eingeschlossenen vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette konnten keine aussagekräftigen Daten für eine Bewertung von Nutzen oder Schaden eines ENS auf Vitamin-B12-Mangel und weitere Zielerkrankungen liefern. Grund dafür war, dass die Ergebnisse der 3 Studien zur Screeningkette zum Teil nicht vollständig berichtet wurden. Aus den Angaben war nicht ersichtlich, zu welchen Zielerkrankungen und deren Subtypen die identifizierten Fälle zugeordnet wurden.

##### **Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn**

Zum erworbenen Vitamin-B12-Mangel konnte keine vergleichende Interventionsstudie zum Therapiebeginn identifiziert werden, die die in Abschnitt A2.2 dokumentierten Kriterien für den Studieneinschluss erfüllte. Die 13 eingeschlossenen vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn bezogen sich auf den genetisch bedingten Vitamin-B12-Mangel sowie Subtypen der HU, PA oder MMA. Die 13 Studien erfüllten zwar ausreichend die in Abschnitt A2.2 dokumentierten Kriterien für den Studieneinschluss, sie konnten jedoch keine auswertbaren Daten für eine Nutzenbewertung eines früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn liefern. Fast ausnahmslos Grund dafür war, dass sowohl die Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn und / oder auch das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups nicht ähnlich genug waren und die Studien somit jeweils

sowohl eine Strukturungleichheit als auch eine Beobachtungsungleichheit aufwiesen. Davon losgelöst wären die Daten in einigen Fällen basierend auf den ausgewerteten Populationen nur für einen sehr kleinen Teil von Betroffenen im deutschen Versorgungskontext von Relevanz gewesen. Denn die Stoffwechselstörungen, die deren Erkrankung zugrunde liegen, treten in der hiesigen Bevölkerung überwiegend nicht auf und gehen gleichzeitig mit einer schlechteren Prognose einher.

Da sich weder aus den Interventionsstudien der Screeningkette noch aus den Interventionsstudien zum Therapiebeginn eine positive Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns ergibt, wurden im Rahmen des vorliegenden Berichts keine Studien zur diagnostischen Güte zur Nutzenbewertung herangezogen. Somit ist eine Darstellung der Menge der falsch-positiven und falsch-negativen Befunde im Rahmen des ENS nicht möglich. Unabhängig davon können Überlegungen zu einem möglichen Nutzen / Schaden und gesundheitsbezogenen Konsequenzen (auf Basis von ausgewählter Literatur, den Aussagen des externen Sachverständigen und Eindrücken aus dem Anhörungsverfahren) sowohl für die genetisch bedingten Zielerkrankungen als auch für den erworbenen Vitamin-B12-Mangel dargelegt werden:

#### **4.5.1.1 Spezifische Aspekte zu den genetisch bedingten Zielerkrankungen**

Hinsichtlich der genetisch bedingten Erkrankungen wird im Zusammenhang mit falsch-positiven Screeningbefunden in der Literatur diskutiert, dass eine solche psychische Belastung Auswirkung auf die Wahrnehmung des Gesundheitszustands des Kindes durch Eltern und Ärzte haben kann. Siehe beispielsweise Karaceper et al. 2016 [48], die in Ontario bei Kindern mit falsch-positiven Ergebnissen des ENS auf Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel<sup>2</sup> im Vergleich zu Kindern mit negativem Ergebnis eine höhere Inanspruchnahme des Gesundheitssystems im ersten Lebensjahr feststellen konnten. Es besteht kein offenkundiger Grund zur Annahme, dass diese Situation nicht auch auf den hiesigen Versorgungskontext übertragbar wäre. Selbst mit Blick auf das engmaschige Angebot an Untersuchungen im ersten Lebensjahr („U-Untersuchungen“) darf angenommen werden, dass Eltern von Kindern, die einen falsch-positiven Screeningbefund erhalten haben, beispielsweise aus Verunsicherung im Fall von Symptomen bei ihrem Neugeborenen / Säugling häufiger eine Ärztin oder Arzt aufsuchen als Eltern von Kindern, die keinen auffälligen Screeningbefund mitgeteilt bekommen haben. Bei einem Screeningalgorithmus wie dem des Heidelberger Pilot-Screeningprogramms sind solche Auswirkungen auch für den erworbenen Vitamin-B12-Mangel vorstellbar.

Im Falle eines falsch-negativen Screeningbefundes, der in einigen der herangezogenen Studien beobachtet wurde, kann eine damit einhergehende verspätete Diagnose und

---

<sup>2</sup> Eine seltene angeborene Stoffwechselerkrankung, die vom ENS in Deutschland umfasst ist (vergleiche [26])

Therapieverzögerung einen Schaden für das Kind bedeuten, wenn Eltern und medizinisches Personal bei klinischen Symptomen für eine der Zielerkrankungen einem solchen Verdacht aufgrund des unauffälligen Screeningbefundes nicht oder erst mit Verzögerung mit weiterer abklärender Diagnostik nachgehen [34]. Ob und, wenn ja, welchen Stellenwert diese Problematik im gegenwärtigen deutschen Versorgungskontext hat, ist unklar. Idealerweise würde ein Screeningangebot eher die Aufmerksamkeit für die betreffenden Zielerkrankungen erhöhen und damit eine frühe Diagnose bei Symptomatischen wahrscheinlicher machen, als diese aufgrund eines unauffälligen Screeningbefundes nicht in Erwägung zu ziehen.

Ein möglicher Schaden durch eine Überdiagnostik und infolgedessen eine Übertherapie ist bei den hier untersuchten Zielerkrankungen ebenfalls grundsätzlich möglich und wird auch als solcher diskutiert: Beispielsweise tun Haijes et al. 2020 dies mit Verweis auf von PA Betroffene, die erst im Alter von 48 und 56 Jahren aufgrund einer kardiologischen Symptomatik diagnostiziert wurden [41]. Losgelöst davon, ob eine frühere Therapie diese Symptomatik verhindert hätte, ordnen sie eine lebenslange diätetische Therapie bei Betroffenen mit milden PA-Verläufen als Übertherapie bzw. schwerwiegenden Schaden („serious risk“) eines ENS ein. Zum Umgang mit der gegebenen Heterogenität in den Ausprägungen der Erkrankungen wird in diesem Zusammenhang der mögliche Einsatz von Mutationsanalysen zwecks Identifikation derjenigen mit eher milden Verläufen diskutiert (vergleiche Barends 2014 [27]). Dieser wird von den Autorinnen und Autoren eher kritisch bewertet. Da in Deutschland nahezu alle pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit der Diagnose einer behandelbaren seltenen, genetisch bedingten Stoffwechselerkrankung an ein spezialisiertes Stoffwechselzentrum angebunden sind, ist das Ausmaß einer Übertherapie aber möglicherweise begrenzt, da die Zentren besondere Expertise hinsichtlich der Erkrankungen haben und unter Therapie regelmäßige Verlaufskontrollen mit biochemischem Monitoring sowie Ernährungsassessments stattfinden. Gemäß Expertenauskunft könne die Therapie dadurch in Einzelfällen dauerhaft komplett eingestellt werden.

#### **4.5.1.2 Zusammenfassende Bewertung zu den genetisch bedingten Zielerkrankungen**

Der Nutzen der Früherkennung einer HU, MMA und PA ist angesichts fehlender auswertbarer Daten unklar. Angesichts der schwachen Genotyp-Phänotyp-Korrelation und der bisher verfügbaren lediglich krankheitsmodulierenden Therapie für die Behandlung der hier betrachteten genetisch bedingten Zielerkrankungen gibt es auch keine Basis, auf der Annahmen für einen patientenrelevanten Vorteil für die Betroffenen getroffen werden könnten: Die chronische Toxizität der nach wie vor anfallenden toxischen Metabolite wird in Summe zu mehr oder weniger, früher oder später kumulierender Morbidität führen, deren Ausmaß jedoch schwer vorhersehbar ist. Vor diesem Hintergrund wäre die Position zu bewerten, die Einführung eines Screenings auf die hier betrachteten genetisch bedingten Zielerkrankungen erst dann in Erwägung zu ziehen, wenn eine ursächliche Therapie entwickelt und zur Verfügung gestellt würde [41]. Losgelöst davon wäre zu beachten, dass sich

insbesondere bei von PA und MMA Betroffenen bereits vor Durchführung des Screeningtests oder während dessen Auswertung schwerwiegende Symptome bis hin zum Tod entwickeln können. Die Häufigkeit des Auftretens und dementsprechend die Auswirkungen auf die Bewertung eines möglichen Nutzens eines Screenings sind unklar.

Dem unklaren Nutzen stehen auf der Schadenseite gegenüber: eine mögliche Übertherapie, eine mögliche verspätete Diagnose und Therapieverzögerung (durch falsch-negative Screeningbefunde) sowie eine psychische Belastung der Eltern (durch falsch-positive Screeningbefunde).

In der Gesamtschau bleibt der Nutzen oder Schaden der Früherkennung einer HU, PA und MMA im Rahmen des ENS unklar.

#### **4.5.1.3 Spezifische Aspekte zum erworbenen Vitamin-B12-Mangel**

Für den erworbenen Vitamin B12-Mangel liegen keine vergleichenden Interventionsstudien vor, weder zur Screeningkette noch zum Therapiebeginn.

Dennoch kann man (positive) Aussagen zum Nutzen wie folgt herleiten:

Unter Fachleuten besteht Konsens, dass eine früh- und rechtzeitige Gabe von Vitamin-B12 (Beginn in der Neugeborenenperiode) mögliche irreversible Schäden eines erworbenen Vitamin-B12-Mangels bei Neugeborenen verhindert. Diese Behandlung ist ursächlich, kurzzeitig und mit einem sehr geringen Schadensrisiko für das Neugeborene verbunden. Vitamin B12 ist Cofaktor für viele Stoffwechselwege, ein Mangel führt zur Akkumulation neurotoxischer Metabolite (z.B. Methylmalonsäure, Homocystein). Bei Neugeborenen mit Vitamin-B12-Mangel bei Geburt ist ohne jegliche Zufuhr von Vitamin-B12 mittelfristig eine schwere Morbidität und auch Mortalität unvermeidbar. Neugeborene, die frühzeitig teilstillt werden und Säuglingsanfangsnahrung erhalten, sind weniger gefährdet. Daher ist ein Screening im Hinblick auf einen früh- und rechtzeitigen Therapiebeginn vorteilhaft, zumal zum Zeitpunkt eines auffälligen Screeningbefunds die Neugeborenen in aller Regel noch symptomfrei sind (Latenzphase).

Dies wird durch Daten aus der ESPED (Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) trotz der sehr großen Unsicherheit, mit der sie verbunden sind, unterstützt: In der Gruppe der Gescreenten wurden weniger symptomatisch erkrankte Kinder gemeldet als in der Gruppe ohne Screening (siehe Kapitel 5).

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass es derzeit keine eindeutige konsentrierte Falldefinition eines erworbenen Vitamin-B12-Mangels gibt, die eine Identifizierung derjenigen Neugeborenen ermöglicht, die tatsächlich von einer Behandlung profitieren (vergleiche Mütze et al. 2022 [49]). Es ist daher unschädlich, dass im Rahmen des

vorliegenden Berichts die Testgenauigkeit einer Screeningstrategie zum Finden eines Vitamin-B12-Mangel nicht näher untersucht wurde. Denn nur bei einer hinreichend klaren Falldefinition könnte man Studiendaten zur Testgüte überhaupt bewerten. Andererseits ist unzweifelhaft, dass die Sensitivität einer Screeningstrategie (vermutlich deutlich) höher als 0 % liegt, sodass in jedem Fall mehr Betroffene zu einem frühen, möglichst asymptomatischen Zeitpunkt diagnostiziert werden könnten als bislang. Für die praktische Umsetzung einer Screeningstrategie bedeutet die fragliche Falldefinition jedoch, dass ein dezidierter Screening-/Behandlungs-Algorithmus derzeit nicht sicher vorgegeben ist.

Auf der Schadenseite sind folgende Aspekte von Bedeutung: die Belastung durch die Wartezeit ab dem auffälligen Befund eines Screeningtests bis zur finalen Diagnose sowie eine mögliche kurzzeitige Übertherapie durch die Supplementation mit Vitamin-B12.

Eine psychische Belastung der Eltern wird unter anderem auch von der Wartezeit bis zur finalen Diagnose abhängen. Insbesondere aber die in vielen Fällen erfolgende stationäre (Wieder-)Aufnahme des Neugeborenen kann viele Eltern sehr verunsichern. Beinhaltet der Screeningalgorithmus keine spezifische Zuordnung zu erworbener Vitamin-B12-Mangel käme dies als psychische Belastung hinzu. Im Falle eines auffälligen Screeningbefunds sollten ein ausführliches empathisches ärztliches Gespräch und eine gezielte und rasche Abklärung sowie Behandlung erfolgen, um so die Belastung der Eltern zu minimieren.

Die Dauer einer etwaigen Übertherapie beim erworbenen Vitamin-B12-Mangel ist zeitlich begrenzt, da dieser nur kurzzeitig behandelt wird (siehe Hintergrund). Derzeit wird ein ausschließlich orales Behandlungsschema für Neugeborene mit Vitamin-B12-Mangel erprobt [1]. Wie von den Stellungnehmenden vorgetragen, sei die Behandlung aufgrund der möglichen oralen Applikation wenig belastend für das betroffene Neugeborene und seine Angehörigen. Hinsichtlich dieser neuen Therapieempfehlung wurde jedoch noch keine Einigkeit über Dosierung und Dauer herbeigeführt. Für die Dauer der Abklärungsdiagnostik kommt gemäß Expertenaussage eine nicht-invasive orale Therapie jedoch nicht zum Einsatz. Während dieser wird den Neugeborenen parenteral (sofern möglich intravenös, andernfalls intramuskulär) wenigstens an 3 aufeinanderfolgenden Tagen hochdosiertes Vitamin-B12 verabreicht. Diese Gabe erfolgt vorsorglich, um bis zum Vorliegen der Ergebnisse der Abklärungsdiagnostik die gemäß Screeningbefund in Frage kommenden Erkrankungen (genetische Erkrankungen der Vitamin-B12-responsiven Unterformen der MMA und enteraler Resorptionsstörungen) vom frühesten möglichen Zeitpunkt an zu therapieren und somit das Risiko zum Auftreten von ggf. irreversiblen Folgeschäden zu minimieren. Verfügbare Fachinformationen für verwendete Präparate weisen dabei eine Häufigkeit von Nebenwirkungen von sehr selten aus (<1/10000; „anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen“ sowie „Akne, ekzematöse und urtikarielle Arzneimittelreaktionen“) [50].

#### **4.5.1.4 Zusammenfassende Bewertung zum erworbenen Vitamin-B12-Mangel**

In der Gesamtschau wird basierend auf diesen Überlegungen ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Früherkennung eines erworbenen Vitamin-B12-Mangels abgeleitet. Denn letztlich stehen sich hier im Wesentlichen ein im Einzelfall erheblicher Nutzen (Vermeidung der irreversiblen Schäden eines erworbenen Vitamin-B12-Mangels) und ein sehr geringer Schaden (psychische Belastung und Vitamin-B12-Gabe bei falsch-positivem Befund) gegenüber.

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

### Vorliegende Evidenz zum Thema

Vitamin-B12-Mangel, HU, PA und MMA stellen jeweils seltene bzw. sehr seltene Erkrankungen dar. Sie können die motorische und neurokognitive Entwicklung von Kindern gefährden und in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Erkrankung kann das Leben eines Neugeborenen in Gefahr sein (siehe Kapitel 1). Vor diesem Hintergrund (Seltenheit sowie Schwere der Erkrankungen) und der Annahme, dass dramatische Effekte denkbar seien sowie RCTs kaum erwartbar schienen, wurde die Methodik entsprechend angepasst. Das heißt, die Anforderungen an das Evidenzlevel wurden stark reduziert und es konnten auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen werden. Über diesen Ansatz konnten 3 vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette sowie 13 vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn eingeschlossen werden. Allerdings lieferten diese Studien keine aussagekräftige Evidenz, die geeignet gewesen wäre, den Nutzen oder Schaden der Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen zu bewerten. Die Gründe dafür werden in den Abschnitten 4.2 und 4.3 erläutert.

### Möglichkeiten einer Evaluation eines ENS auf die Zielerkrankungen

Grundsätzlich wäre es möglich, den Nutzen eines ENS auf Vitamin-B12-Mangel und die weiteren Zielerkrankungen zu überprüfen. Dafür wären vermutlich auch nicht randomisierte Studien, insbesondere solche geeignet, die eine gescreente Kohorte mit einer ungescreenten Kohorte vergleichen und patientenrelevante Endpunkte berichten. Mit Blick auf die Problematik der 3 eingeschlossenen Interventionsstudien zur Screeningkette (siehe Abschnitt 4.2) ist allerdings unverkennbar, dass es angesichts der Seltenheit der Erkrankungen entsprechend großer Kohorten bedarf. Zur Überwindung dieser Problemstellung wären internationale Register geeignet, sofern zentrale Kriterien wie Vollständigkeit in der Erfassung von Fällen als auch Vollständigkeit der Nachbeobachtung, einheitliche Erhebungszeitpunkte mit geeigneten (das heißt zum Beispiel durch den Einsatz von validierten) Instrumenten als auch die systematische Erfassung von Diagnose- und Therapieverfahren sowie Confoundern erfüllt wären. Da in Europa einige Länder ein NBS etabliert haben (siehe Abschnitt A4.2), könnte durch eine multinationale Kooperation auch ein direkter populationsbezogener Vergleich der Screening-Vorteile und -Nachteile gelingen. Es handelt sich um Säuglinge und Kinder, deren Entwicklung noch fortschreitet, daher wären beispielsweise Daten bzw. Auswertungen zu patientenrelevanten Endpunkten, bei deren Erhebung die Kinder in den zu vergleichenden Gruppen ähnlich alt sind oder für das Alter adäquat adjustiert wurde, erforderlich. Wie die Evaluation des Neuroblastom-Screenings vor über 20 Jahren [51] zeigt, wäre ein solches Vorhaben im Sinne einer nicht randomisierten Studie mit Vergleich verschiedener Regionen auch auf nationaler Ebene in Zukunft vorstellbar. Erste grundsätzliche Voraussetzungen für ein solches Vorhaben bzw. Kooperationsbemühungen dürften bereits angelegt sein, wie beispielsweise die laufenden Aktivitäten rund um das Heidelberger Pilot-

Screeningprogramm und ESPED (siehe folgender Abschnitt) vermuten lassen. Dabei müssten bei Letzterem insbesondere die Probleme der Vollzähligkeit und Meldequalität überwunden werden und die Dauer der Datenerhebung (bisher in der Regel 1 bis 2 Jahre) für die Studienzwecke angepasst werden. Auch die gegebene Infrastruktur zur Betreuung der Betroffenen lässt eine grundsätzliche Machbarkeit der oben genannten Kriterien vermuten: Es gibt in Deutschland circa 15 bis 20 Stoffwechsellzentren, in denen nahezu alle Patientinnen und Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen betreut werden. Diese sind über die APS (Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen [52]) beziehungsweise ASIM (Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselerkrankungen in der inneren Medizin [53]) miteinander vernetzt.

### **Relevanz des Heidelberger Pilot-Screeningprogramms für die Nutzenbewertung**

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurde durch die Stellungnehmenden auf das Heidelberger Pilot-Screeningprogramm und auf die dazugehörigen Publikationen hingewiesen [12,24,54-56].

Dabei handelt es sich um eine multizentrische 1-armige Studie mit dem Ziel der systematischen Nachverfolgung von Kindern und Jugendlichen, die über das erweiterte Neugeborenencreening identifiziert und deren Diagnose anschließend bestätigt wurde. Gegenüber dem bestehenden NBS werden die Neugeborenen zusätzlich auf 28 Zielerkrankungen getestet (darunter die in der vorliegenden Bewertung relevanten Erkrankungen HU, MMA, PA und Vitamin-B12-Mangel). Es soll geprüft werden, ob eine Erweiterung des bestehenden ENS wesentliche Kriterien für ein Populationsscreening, insbesondere hinsichtlich der technischen Durchführbarkeit, der Prozessqualität und des medizinischen Nutzens, erfüllt [57,58].

Die in den Stellungnahmen zum Vorbericht genannten Referenzen wurden überwiegend bereits über die für den Vorbericht durchgeführte Informationsbeschaffung identifiziert und bewertet. Alle anderen zur Verfügung gestellten Referenzen, auch die im Zuge der mündlichen Erörterung zur Verfügung gestellten Referenzen, wurden auf ihre Relevanz für den Abschlussbericht geprüft.

Im Ergebnis ist keine dem Heidelberger Pilot-Programm zuzuordnende Publikation für die Bewertung relevant. Sowohl in Hinblick auf die Fragestellung zur Screeningkette als auch zur Therapievorverlagerung sind die verfügbaren Publikationen nicht verwertbar, da es sich jeweils nicht um vergleichende Studien handelt: Es wurden ausschließlich im Rahmen des Neugeborenencreenings früh identifizierte Betroffene nachverfolgt.

Eine aktuelle Evaluation umfasst insgesamt 548 707 Neugeborene, die das Pilot-Screeningprogramm in der Zeit von August 2016 bis September 2022 [12] durchlaufen haben

und berichtet die Prävalenz und den PPV der hier betrachteten Zielerkrankungen. Die Angaben zum PPV beziehen sich dabei auf die initiale Verdachtsdiagnose.

Für den erworbenen Vitamin-B12-Mangel wird eine Geburtsprävalenz von 1:3586 und ein PPV von 0,39 berichtet. Ein PPV von 0,39 bedeutet, dass 39 % der positiv getesteten Fälle tatsächlich positiv waren. Damit würde bei einer angenommenen Sensitivität von 1 bei 3586 gescreenten Neugeborenen rechnerisch lediglich 1,5 falsch-positive Fälle auftreten.

Für die PA wird eine Geburtsprävalenz von 1:137 177 und ein PPV von 0,07 berichtet. Für die HU wird eine Geburtsprävalenz von 1:548 707 und PPV 0,13 berichtet (für isolierte Remethylierungsstörungen: 1:182 902; 0,06). Für die MMA wird eine Geburtsprävalenz von 1:109 741 und ein PPV von 0,57 berichtet (für kombinierte Remethylierungsstörungen: 1:548 707; 0,33).

Eine weitere in den Stellungnahmen zum Vorbericht eingebrachte Auswertung der ESPED für die Jahre 2021 und 2022 hatte das Ziel, die Inzidenz des sich klinisch neurologisch manifestierenden symptomatischen Vitamin-B12-Mangels im 1. Lebensjahr in Abhängigkeit zum Vorhandensein eines Pilot-ENS auf Vitamin-B12-Mangel zu ermitteln [59]. Die zu diesen Daten angekündigte „detaillierte Auswertung in einem internationalen Fachjournal“ ist bislang nicht erfolgt.

Zwar wurde für die ESPED-Auswertung eine über die Pilot-Screeningzentren (Heidelberg, Hannover, München) gescreente Kohorte (N = 31) mit einer Kohorte bestehend aus symptomatisch diagnostizierten Fällen (N = 29) der Screeningzentren Weiden, Sachsen/Thüringen, Dresden, Berlin/Brandenburg, Hamburg, Greifswald, Magdeburg und Frankfurt gegenübergestellt, jedoch erscheinen die Daten aus der ESPED-Erhebung wenig belastbar, da sie aufgrund unvollständiger Meldungen mit sehr großer Unsicherheit verbunden sind: Von den insgesamt 79 eingegangenen Meldungen konnten u. a. aufgrund von zum Zeitpunkt der Auswertung noch ausstehenden Dateneinträgen nur 60 Datensätze herangezogen werden. Zudem ist von den 29 gemeldeten symptomatischen Fällen bei 11 Fällen unklar, ob ein Screening auf Vitamin-B12-Mangel durchgeführt wurde oder nicht.

Darüber hinaus ist von einer großen Anzahl nicht gemeldeter Fälle auszugehen: Es wurden aus den Regionen, in denen es einerseits insgesamt mehr Geburten gab und andererseits das ENS bei fast allen Kindern durchgeführt wurde, insgesamt weniger Fälle gemeldet als aus den kleineren Regionen ohne ENS. Es wäre zu erwarten, dass ein ENS die Anzahl der gemeldeten Fälle erhöhen müsste, da dort auch präsymptomatische Kinder entdeckt werden sollten. Diese Überlegung liegt vermutlich auch dem Hinweis des Autorenteam zugrunde, wenn sie schreiben, es sei „von einer Dunkelziffer nicht berichteter [...] Fälle auszugehen“ [59].

Unabhängig davon finden sich in der Publikation weder Informationen zur Operationalisierung der berichteten Symptome (nur als „neurologische Symptomatik [u.a. Entwicklungsstörung, muskuläre Hypotonie, epileptische Anfälle, zerebrale Atrophie]“ bezeichnet) noch Hinweise auf Verlaufsdaten.

Bei den wenigen gemeldeten Fällen ist die Anzahl der symptomatisch erkannten Kinder in der Gruppe der vollständig Gescreenten mit 4 aus 688 200 viel geringer als in der Gruppe ohne Screening mit 14 aus 584 800. Dies kann, trotz aller genannter Unsicherheiten, zur Unterstützung eines möglichen Vorteils eines ENS auf erworbenen Vitamin-B12-Mangels herangezogen werden.

### **Mögliche Szenarien auf Basis der Ergebnisse dieses Berichts**

Da präventive Ansätze zur Vitamin-B12-Zufuhr bei Schwangeren zwar sehr hilfreich sind, aber keine optimale Lösung des Problems ermöglichen (siehe A4.5), stellt sich mit der Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Nutzen des ENS auf erworbenen Vitamin-B12-Mangel die Situation wie folgt dar:

Bei der Erhebung über die gängigen Trockenblut-Marker lässt ein auffälliger Befund meist über mehrere Tage hinweg keine Differenzierung nach einem möglichen erworbenen Vitamin-B12-Mangel, der nur kurzzeitig behandelt werden müsste, oder aber einer genetisch bedingten Zielerkrankung, die einer lebenslangen Therapie bedürfen würde, zu. Eine definitive Diagnose lässt sich erst in der folgenden Abklärungsdiagnostik ermitteln, die mehrere Wochen andauert (siehe auch A4.4).

Ein ausschließliches und direktes Screening auf erworbenen Vitamin-B12-Mangel (und eine damit mögliche ausschließlich orale und damit nicht invasive Supplementation) ist laut Expertenauskunft im Kontext eines ENS derzeit nicht umsetzbar, da eine direkte Bestimmung von Holotranscobalamin unter Verwendung von Trockenblut auf Filterpapierkarten technisch nicht etabliert ist. Dies bedeutet insgesamt, dass das Screening auf die hier relevanten 4 Zielerkrankungen miteinander verknüpft ist und nicht – zumindest nicht im laboranalytischen Prozess – separat erfolgen kann. Dennoch lässt sich aus den vorhandenen klinisch-wissenschaftlichen Daten und medizinischen Überlegungen ein Nutzen(-Anhaltspunkt) derzeit lediglich für ein Screening auf eine der 4 Zielerkrankungen erkennen. Auch wenn sich umgekehrt auch kein Schaden eines Screenings auf die anderen 3 Zielerkrankungen zeigte, so muss dennoch bedacht werden, in welcher Form ein Screeningprogramm möglicherweise sinnvoll wäre. Es lassen sich mehrere Szenarien denken:

- 1) **Alleiniges Vitamin-B12-Mangel-Screening:** Im Falle eines auffälligen Befundes werden lediglich die relevanten Informationen hinsichtlich des erworbenen Vitamin-B12-Mangels den Eltern kommuniziert und gezielt abgeklärt. Die Kinderrichtlinie sieht bereits jetzt die Möglichkeit vor, dass Screeningergebnisse zu bestimmten Krankheiten nicht mitzuteilen, sondern „unverzüglich zu vernichten“ sind [26]. Dies bezieht sich jedoch auf eine Situation, in der – anders als hier – noch keinerlei Testauffälligkeit mitgeteilt wurde. Daher führt diese Option hier in medizinische, ethische und rechtliche Probleme.
- 2) **Screening auf alle Vitamin-B12-assoziierten Zielerkrankungen:** Da die Screeningparameter für den erworbenen Vitamin-B12-Mangel und die genetisch bedingten Stoffwechselerkrankungen identisch sind und ein ausschließliches und direktes Screening im Kontext eines ENS über das Trockenblut nicht etabliert sind, werden auf Basis des Anhaltspunkts für einen Nutzen für den erworbenen Vitamin-B12-Mangel alle Zielerkrankungen in das ENS aufgenommen.
- 3) **Kein Screening:** Da es sich in der Gesamtschau lediglich im Fall des erworbenen Vitamin-B12-Mangels um einen Anhaltspunkt für einen Nutzen handelt, sodass insgesamt über alle 4 Zielerkrankungen der Nutzen eines Screenings fraglich bleibt, wird keine der 4 Zielerkrankungen in das ENS aufgenommen.

In der Gesamtschau erscheint ein alleiniges Vitamin-B12-Mangel-Screening (Option 1) kaum durchführbar. Insbesondere in den Fällen, in denen Neugeborene kurz nach Geburt symptomatisch sind oder werden, wäre es schwerlich zu rechtfertigen, den diagnostischen Hinweis oder Nachweis einer Vitamin-B12-assoziierten Stoffwechselstörung ignoriert oder vernichtet zu haben. In der Bewertung der Optionen 2 und 3 ist zu bedenken, dass der erworbene Vitamin-B12-Mangel wesentlich häufiger als die anderen Zielerkrankungen vorkommt. Ferner muss der mögliche Nutzen, aber auch der mögliche Schaden eines Screenings auf genetische Vitamin-B12-assoziierte Zielerkrankungen bedacht werden; hierzu wäre in jedem Fall weitere Evaluation sinnvoll. Da derzeit jedoch zumindest keine negative Nutzen-Schaden-Bilanz eines Screenings auf Vitamin-B12-assoziierte Stoffwechselstörungen erkennbar ist und ein Nutzen tendenziell wahrscheinlicher erscheint, ergibt sich als beste Handlungsoption die Einführung eines Screenings auf alle Vitamin-B12-assoziierten Zielerkrankungen. Allerdings sind bei dieser Betrachtung gesundheitsökonomische und eventuelle weitere Aspekte unberücksichtigt. Eine wissenschaftliche Evaluation des Screenings ist von großer Bedeutung.

## 6 Fazit

In der Abwägung von möglichem Nutzen und Schaden ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Früherkennung eines erworbenen Vitamin-B12-Mangels im Rahmen des erweiterten Neugeborenen Screenings (ENS). Mangels aussagekräftiger Evidenz aus Interventionsstudien zur Screeningkette sowie vergleichender Interventionsstudien zum Therapiebeginn sind Nutzen oder Schaden der Früherkennung einer Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie im Rahmen des ENS hingegen unklar. Da jedoch ein alleiniges Vitamin-B12-Mangel-Screening technisch kaum durchführbar erscheint, sollte eine gemeinsame Früherkennung aller 4 hier relevanten Zielerkrankungen erwogen werden. Eine vergleichende Begleitevaluation zu allen Zielerkrankungen ist ausgehend von den vorhandenen Strukturen grundsätzlich möglich und angesichts der dürftigen Datenlage auch erforderlich.

## Details des Berichts

### A1 Projektverlauf

#### A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 24.11.2022 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung einer Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 06.12.2022 wurden Betroffene konsultiert, um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck davon zu gewinnen, wie Patientinnen und Patienten (oder ihre Angehörigen) die Erkrankungen erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung erhoffen.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 13.03.2023 wurde am 21.03.2023 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 29.08.2023, wurde am 06.09.2023 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 05.10.2023 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 24.10.2023 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „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 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG 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:

- inhaltliche Ergänzung des Kapitels 1:
  - Der Hintergrund (Kapitel 1) wurde um Informationen zur Pyridoxin-responsiven und Pyridoxin-non-responsiven CBS-Mangel-basierten HU sowie um weitere allgemeine Informationen zur HU, MMA und PA ergänzt.
- Spezifizierung des Abschnitts A2.2.1:
  - Aufgrund der sich unterschiedlich darstellenden Symptomschwere und / oder Prognose sowohl zwischen als auch innerhalb der im Rahmen dieser Nutzenbewertung zu berücksichtigenden Erkrankungen (siehe Kapitel 1) war eine für die jeweilige Erkrankung subtypspezifische Bewertung erforderlich. Für den Einschluss einer Studie in die Bewertung war daher erforderlich, dass Angaben zur untersuchten Erkrankung auf einer Detaillierungsebene, wie sie im Hintergrund gegeben sind, gemacht wurden und der zugrunde liegende Subtyp einer Erkrankung zwischen der Interventions- und Vergleichsgruppe vergleichbar war.
- Spezifizierungen des Abschnitts A2.2.4:
  - Die klinischen Manifestationen unterscheiden sich nicht nur zwischen den untersuchten Erkrankungen (siehe Kapitel 1), sondern auch innerhalb des jeweiligen Subtyps einer Erkrankung. Experten sprechen in diesem Zusammenhang von einer sogenannten schwachen Genotyp-Phänotyp-Korrelation [6]. Neben der genetischen Disposition werden deshalb bei der HU, PA und MMA insbesondere Katabolie triggernde Ereignisse (wie bspw. banale fieberhafte Infekte) [15] und im Falle der Organoazidurien auch die propionsäurebildende Darmflora [60] als bedeutende Einflussfaktoren auf das Krankheitsgeschehen benannt. Im Fall des Einschlusses von prospektiven non-RCTs wurde daher geprüft, ob Angaben zu diesen Faktoren vorlagen, um den Einfluss dieser Confounder abschätzen zu können.
  - Eingeschlossen wurden Kohortenstudien, die Patientinnen und Patienten mit früherem Therapiestart und Patientinnen und Patienten mit späterem Therapiebeginn verglichen. Sofern der angestellte Vergleich nicht dem der Nutzenbewertung entsprach, wohl aber individuelle Patientendaten gegeben waren, wurden Patientinnen und Patienten den geforderten Gruppen zugeordnet. Der Interventionsgruppe wurden in der Regel dann Patientinnen und Patienten zugeordnet, die über ein Neugeborenencreening oder als neugeborenes Geschwister eines bereits betroffenen Kindes diagnostiziert und behandelt wurden.

Der Vergleichsgruppe wurden in der Regel Patientinnen und Patienten zugeordnet, die aufgrund von Symptomen diagnostiziert und dann erst behandelt wurden.

- Änderung des Abschnitts A2.5.4:
  - Die Selektion relevanter Treffer aus der Suche in Studienregistern wurde auf Studien mit prospektiv vergleichendem Design begrenzt. Nur von solchen Studien war eine ausreichend sicher absehbare Konsequenz aufgrund beispielsweise fehlender oder in Zukunft zu erwartender relevanter Daten für die vorliegende Nutzenbewertung anzunehmen.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- In Abschnitt 4.5 wurde die Nutzen-Schaden-Abwägung überarbeitet. Dies führte zu einer Änderung der Bewertung für eine Früherkennung des erworbenen Vitamin-B12-Mangels.
- Das Fazit (Kapitel 6) wurde infolge der Überarbeitung der Nutzen-Schaden-Abwägung (Abschnitt 4.5.1) geändert.
- In Kapitel 5 wurden Anforderungen an eine künftige Studie skizziert.
- In Kapitel 5 wurden Informationen zur Relevanz des Heidelberger Pilot-Screeningprogramms für die Nutzenbewertung ergänzt.
- In Kapitel 5 wurden mögliche Handlungsoptionen hinsichtlich einer Einführung eines ENS auf die Zielerkrankungen skizziert.
- In Abschnitt A4.3.2 wurden die Gründe für die Nichtverwertbarkeit von Daten anhand einer der eingeschlossenen Studien beispielhaft ergänzt.
- In Abschnitt A4.4 wurde eine Beschreibung der Screeningabläufe im Heidelberger Pilot-Screeningprogramm ergänzt.
- In Abschnitt A4.5 wurde die Möglichkeit der Prävention des erworbenen Vitamin-B12-Mangels ergänzt.

## **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 7.0 [46] erstellt.

Der Nutzen eines Neugeborenen Screenings auf die Zielerkrankungen 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 mit einer (idealerweise randomisierten) Zuteilung von Personen zu einer Strategie mit beziehungsweise ohne Anwendung der Screeningmaßnahme wie auch anhand von vergleichenden Kohortenstudien der gesamten Screeningkette und der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte bewerten [46]. In solchen Studien erhalten die Neugeborenen in der Kontrollgruppe kein Screening auf die Zielerkrankungen. Die der Interventionsgruppe zugeteilten Neugeborenen erhalten ein Screening auf die Zielerkrankungen und ihnen werden entsprechend dem Untersuchungsergebnis des Screenings gegebenenfalls eine diagnostische Abklärung und Therapie zugewiesen.

### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien 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 früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn erfasst, die diagnostische Güte untersucht und gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gegenübergestellt. Der Nutzen des Screenings kann dadurch abgeleitet werden, dass ein früherer gegenüber einem späteren Therapiebeginn einen Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest eine hinreichende diagnostische Güte aufweist (Linked-Evidence-Ansatz). Dazu werden vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn und Studien zur diagnostischen Güte herangezogen.

#### **A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette**

##### **A2.1.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

### **A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention bildet das Neugeborenencreening auf wenigstens eine der Zielerkrankungen. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in der Kinder-Richtlinie des G-BA genannten Zeitrahmen für das ENS übertragbar sein (siehe Kapitel 1). Als Vergleichsintervention gilt kein Screening auf die Zielerkrankungen.

Die in den Studien zur Screeningkette angewendeten Diagnose- und Therapieverfahren müssen auf die Situation des Neugeborenencreenings 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 Entwicklungsstörungen und Wachstumsstörungen, Krankenhausaufenthalte),
- (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes.

### **A2.1.4 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.

Für den zu erstellenden Bericht werden in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquellen in die Nutzenbewertung einfließen.

Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorliegen, werden schrittweise auch Studien einer niedrigeren Evidenzstufe eingeschlossen.<sup>0)</sup>

- 1) RCTs,
- 2) quasirandomisierte kontrollierte Studien,
- 3) prospektive vergleichende Kohortenstudien.

Dabei erfolgt der Einschluss von nicht randomisierten vergleichenden Studien ausschließlich bei adäquater Confounderkontrolle. Eine adäquate Confounderkontrolle liegt vor, wenn das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Hierfür müssen Daten zu wesentlichen

Basischarakteristika aller verglichenen Gruppen verfügbar sein, um den Einfluss wichtiger Confounder abschätzen zu können. Hierfür sind mindestens Daten zum Confounder Alter erforderlich.

Falls weder RCTs noch quasirandomisierte kontrollierte Studien oder prospektiv vergleichende Kohortenstudien in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorliegen und dramatische Effekte möglich sind, werden die folgenden Studientypen schrittweise eingeschlossen:

- 4) retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe<sup>3</sup>,
- 5) retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe<sup>3</sup>.

Auch zu diesen Studien müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika aller verglichenen Gruppen verfügbar sein, um den Einfluss wichtiger Confounder abschätzen zu können.

#### **A2.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.6 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

#### **A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle 2 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

---

<sup>3</sup> Im Rahmen der vorliegenden Bewertung werden hierunter auch Publikationen von Registerauswertungen gefasst, in denen 2 Kollektive miteinander verglichen werden und in denen die Auswertung prospektiv geplant worden ist.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)

Einschlusskriterien	
INS1	Neugeborene
INS2	Prüfintervention: Neugeborenencreening auf wenigstens 1 der Zielerkrankungen (Vitamin-B12-Mangel, Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) unter Verwendung von Filterpapierkarten (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
INS3	Vergleichsintervention: kein Neugeborenencreening auf wenigstens 1 der Zielerkrankungen (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	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
INS7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [61] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [62], TREND- [63] oder STROBE-Statements [64] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; INS: Interventionsstudien der Screeningkette; RCT: Randomized controlled Trial; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

## A2.2 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zu Therapiebeginn

Studien, die einen Vergleich eines früheren versus eines späteren Therapiebeginns ermöglichen, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen.

### A2.2.1 Population

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf: siehe Abschnitt A1.2.

In die Bewertung werden jeweils Studien mit Patientinnen und Patienten mit HU, PA oder MMA bis zum Alter von 12 Jahren aufgenommen. Diese Festlegung erfolgt insbesondere daher, dass sich diese Erkrankungen auch im Kindesalter erst manifestieren können. Zudem werden somit solche Patientinnen und Patienten berücksichtigt, bei denen vergleichbare Auswirkungen der Zielerkrankungen zu erwarten sind. Für die Zielerkrankung Vitamin-B12-Mangel werden Studien mit Patientinnen und Patienten bis zum Alter von 12 Monaten aufgenommen. Diese Differenzierung erlaubt einen Fokus auf Vitamin-B12-Mangel wie er hinsichtlich Ursachen und Auswirkungen in Kapitel 1 beschrieben ist.

### **A2.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention bildet ein früherer Therapiebeginn. Als Vergleichsintervention gilt ein späterer Therapiebeginn. Die Therapie besteht in einer jeweils von der Zielerkrankung abhängigen spezifischen medikamentösen Behandlung sowie gegebenenfalls einer auf die zugrunde liegende Zielerkrankung abgestimmten Diät und gegebenenfalls weiterer unterstützender Maßnahmen.

Die in den Studien zum Therapiebeginn angewendeten Diagnose- und Therapieverfahren müssen auf die Situation des Neugeborenen Screenings / der -behandlung 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**

Zu diesem Vorgehen gab es Spezifizierungen im Projektverlauf: siehe Abschnitt A1.2.

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 den zu erstellenden Bericht werden in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Nutzenbewertung einfließen.

Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorliegen, werden schrittweise auch Studien einer niedrigeren Evidenzstufe eingeschlossen.

- 1) RCTs,
- 2) quasirandomisierte kontrollierte Studien,
- 3) prospektive vergleichende Kohortenstudien.

Dabei erfolgt der Einschluss von nicht randomisierten vergleichenden Studien ausschließlich bei adäquater Confounderkontrolle. Eine adäquate Confounderkontrolle liegt vor, wenn das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Hierfür müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika aller verglichenen Gruppen verfügbar sein, um den Einfluss wichtiger Confounder abschätzen zu können.

Falls weder RCTs noch quasirandomisierte kontrollierte Studien oder prospektiv vergleichende Kohortenstudien in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorliegen und dramatische Effekte möglich sind, werden die folgenden Studientypen schrittweise eingeschlossen:

- 4) retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe<sup>4</sup>,
- 5) retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe<sup>4</sup>.

Auch zu diesen Studien müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika aller verglichenen Gruppen verfügbar sein, um den Einfluss wichtiger Confounder abschätzen zu können.

#### **A2.2.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.2.6 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

#### **A2.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle 3 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

---

<sup>4</sup> Im Rahmen der vorliegenden Bewertung werden hierunter auch Publikationen von Registerauswertungen gefasst, in denen 2 Kollektive miteinander verglichen werden und in denen die Auswertung prospektiv geplant worden ist.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn)

Einschlusskriterien	
INT1	Patientinnen und Patienten mit Homocystinurie bzw. Propionazidämie bzw. Methylmalonazidurie bis 12 Jahre bzw. Patientinnen und Patienten mit Vitamin-B12-Mangel bis 12 Monate; 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) (siehe auch Abschnitt A2.2.4)
INT6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
INT7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [61] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [62], TREND- [63] oder STROBE-Statements [64] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; INT: Interventionsstudien zum Therapiebeginn; RCT: Randomized controlled Trial; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

### A2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte

Sollte sich aus den Interventionsstudien der Screeningkette oder den Interventionsstudien zum Therapiebeginn eine positive Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns ergeben, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts auch Studien zur diagnostischen Güte zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Charakteristika und Einschlusskriterien für die 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 mindestens eine der Zielerkrankungen unter Verwendung von Trockenblut auf Filterpapierkarten. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in der Kinder-Richtlinie des G-BA genannten Zeitrahmen für das ENS 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**

Für die Erkennung eines Vitamin-B12-Mangels werden solche Nachweise als Referenztest akzeptiert, die eine Bestimmung des Vitamin-B12-Serumspiegels sowie funktioneller Marker im Urin beinhalten. Für die weiteren Zielerkrankungen sind die Referenztests Nachweise des jeweils zugrunde liegenden Enzymdefekts durch 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 der Zielerkrankungen ableitbar sind.

### **A2.3.5 Studientypen**

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Erkennung der Zielerkrankungen bei Neugeborenen möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Neugeborenen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert und gescreent wurde, zeitnah (Querschnittsdesign) mit dem krankheitsspezifischen Referenzstandard (nach)untersucht beziehungsweise bei unauffälligem Befund im Indextest nachbeobachtet werden (siehe Abschnitt A2.3.3). 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 der Zielerkrankungen auch diagnostische retrospektive Kohortenstudien 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 Verification-of-only-positive-Testers (VOPT)-Design herangezogen werden. Dabei werden alle positiven Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest untersucht [65] und es können Aussagen zum positiven prädiktiven Wert (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 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

### A2.3.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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)

Einschlusskriterien	
D1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.3.1)
D2	Indextest: Screening auf wenigstens 1 der Zielerkrankungen (Vitamin-B12-Mangel, Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) unter Verwendung von Filterpapierkarten (siehe auch Abschnitt A2.3.2)
D3	Referenztest: beinhaltet eine Bestimmung des Vitamin-B12-Serumspiegels sowie funktioneller Marker bzw. einen Nachweis des jeweils zugrunde liegenden Enzymdefekts und /oder genetische Analysen; Nachbeobachtung (siehe auch Abschnitt A2.3.3)
D4	Zielgrößen: personenbezogene Daten zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.3.4)
D5	Studientypen: diagnostische Querschnitt- und Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt A2.3.5)
D6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
D7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [66] oder STROBE-Statements [64] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

### A2.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien INS1, INT1 und D1 (Population), INS2, INT2 und D2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie, beziehungsweise Indextest bei Diagnosestudien) und INS3 und INT3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien INS1, INT1 beziehungsweise D1, INS2, INT2 beziehungsweise D2 und INS3 beziehungsweise INT3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

## **A2.5 Informationsbeschaffung**

### **A2.5.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), in der International HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 23.11.2022 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht (SÜ) infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser SÜ(s). Kann mindestens 1 diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche SÜ(s) als Basis-SÜ(s) herangezogen wird / werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtsplans anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten SÜs hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.5.2).

### **A2.5.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien**

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens 1 systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.5.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

### **Primäre Informationsquellen**

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
  - 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 (für die Suche nach vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn)

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter SÜs
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

### **A2.5.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene**

#### **Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [46] sowie auf Humanstudien.

#### **Umfassende Informationsbeschaffung von Studien**

Prospektiv ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt A2.5.1). Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE,

Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [67] sowie Conference Abstracts und Conference Reviews (Embase) [46]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [46] sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Cochrane-Central Register-of-Controlled-Trials-Suche Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

#### **A2.5.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung**

##### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken**

Duplikate werden mithilfe von EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der 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. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

##### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf: siehe Abschnitt A1.2.

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

#### **A2.6 Informationsbewertung und -synthese**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

## **A2.6.1 Darstellung der Einzelstudien**

### **A2.6.1.1 Darstellung der Einzelstudien (vergleichende Interventionsstudien)**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.6.3 bis A2.6.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

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.

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.

### **A2.6.1.2 Darstellung der Einzelstudien (Studien zur diagnostischen Güte)**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten Zielgrößen werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden jeweils auf ihr Verzerrungspotenzial und ihre Übertragbarkeit überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.6.3 bis A2.6.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

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.

## **A2.6.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

### **A2.6.2.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (vergleichende Interventionsstudien)**

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 für die endpunktübergreifende 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 für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Verblindung der Endpunkterheber / Endpunkterheberinnen
- 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.

#### **A2.6.2.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Studien zur diagnostischen Güte)**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Studien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des Instruments QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) [68]. Das Verzerrungspotenzial von Studien zur diagnostischen Güte wird als niedrig oder hoch eingestuft.

## **A2.6.3 Metaanalysen**

### **A2.6.3.1 Metaanalysen (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 [69] 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 gemäß der Methode nach Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [70]. 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, so wird wie folgt verfahren: Da das bevorzugte Verfahren nach Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen ( $< 5$ ) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird die Schätzung nach diesem Verfahren im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmäler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung nach Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) zu breit ist, z. B. wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelmäßig im Fall von 2 Studien bzw. bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird geprüft, ob das Verfahren nach DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wird auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

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 A2.6.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.6.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [71] angewendet werden.

### **A2.6.3.2 Metaanalysen (Studien zur diagnostischen Güte)**

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [72] aus den Studien werden mittels Forest Plot 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 [73]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [74,75]. 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 Metanalyse der Regel nicht dargestellt.

Falls die bivariaten Metaanalysen präzise Schätzungen liefern, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität 2-dimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepooltes Paar der Sensitivität und der Spezifität mit der dazugehörigen 95 %-Konfidenzregion dargestellt [76].

In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigerem Verzerrungspotenzial, werden die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, das heißt für die Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt.

Sollten die Sensitivität und Spezifität nicht berechenbar sein – zum Beispiel, weil nur Studien im VOPT-Design eingeschlossen werden –, 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 [77].

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

#### **A2.6.4 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 A2.6.6).

#### **A2.6.5 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. Entsprechende Auswertungen werden sowohl für Effekte als auch für Testgüte-Ergebnisse erfolgen. 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,
- Zielerkrankung,
- Dauer zwischen Symptom- und Therapiebeginn,
- 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 A2.6.6).

### A2.6.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (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.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte <sup>a</sup>		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [46]).						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens.

Der Nutzen des Screenings kann auch 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.

In die abschließende endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens wird jeweils auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann.

### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **A3.1 Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten**

Von den 3 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A6.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.

##### **A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

###### **A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen**

###### **A3.1.2.1.1 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 23.01.2023 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.1.

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss von vergleichenden Interventionsstudien zu Therapiebeginn. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 14.02.2023 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.2.

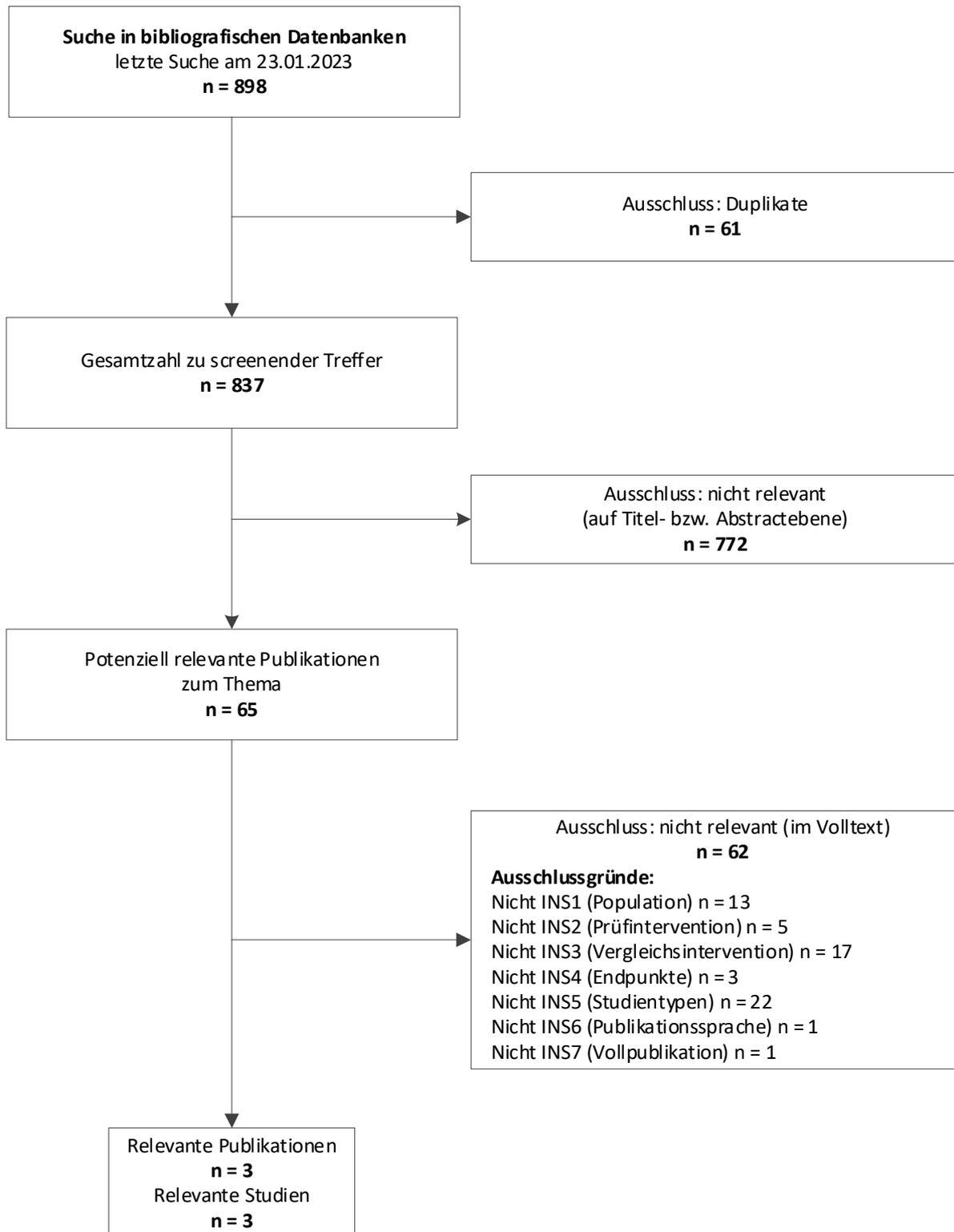


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

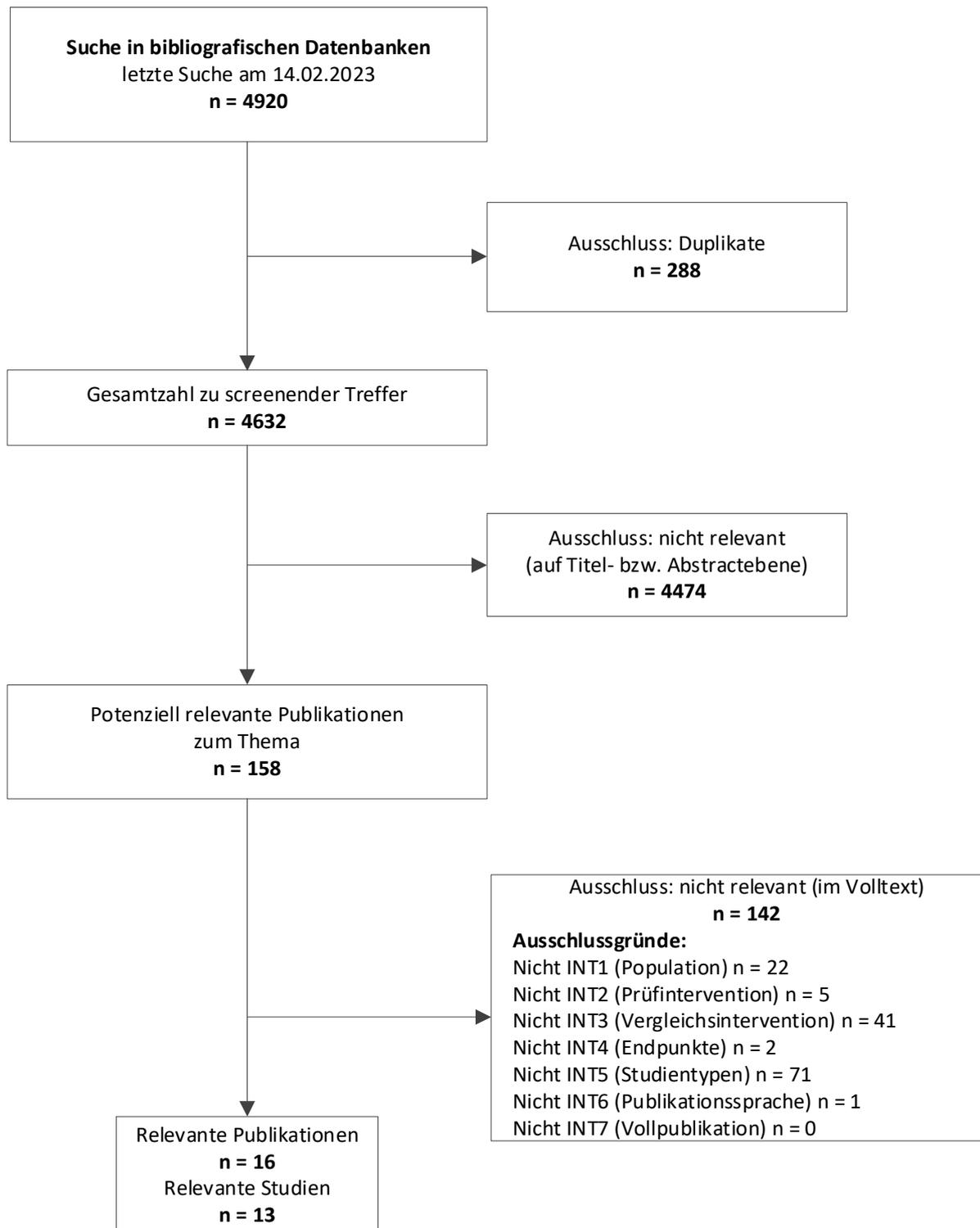


Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion zu vergleichenden Interventionsstudien zu Therapiebeginn

#### **A3.1.2.1.2 Studienregister**

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 22.02.2023 statt.

#### **A3.1.2.2 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.

##### **A3.1.2.2.1 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 A6.3.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

##### **A3.1.2.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

##### **A3.1.2.2.3 Anhörung**

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

##### **A3.1.2.2.4 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 wurden insgesamt 3 relevante vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette identifiziert sowie 13 vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn (siehe auch Tabelle 6).

Tabelle 6: Studienpool der Nutzenbewertung

Zielerkrankungen	Studie	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Sonstige Dokumente	Daten verwertbar
<b>Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette</b>					
<b>PA und MMA</b>	Barends 2014	ja [27]	nein	nein	nein
	Lund 2020	ja [28]	nein	nein	nein
<b>PA, MMA und HU</b>	Wilson 2012	ja [29]	nein	nein	nein
<b>Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn</b>					
<b>Vitamin B12-Mangel</b>	<b><i>Transcobalamin-II-Mangel-bedingter neonataler Vitamin-B12-Mangel</i></b>				
	Monagle 1995	ja [30]	nein	nein	nein
<b>HU</b>	<b><i>Pyridoxin-non-responsive CBS-Mangel-basierte HU</i></b>				
	Yap 1998	ja [31-33]	nein	nein	nein
	Mulvihill 2001	ja [34,35]	nein	nein	nein
	Purcell 2017	ja [36]	nein	nein	nein
	Walter 1998	ja [37]	nein	nein	nein
	<b><i>MTHFR-Mangel-basierte HU</i></b>				
	Strauss 2007	ja [38]	nein	nein	nein
	Yverneau 2022	ja [39]	nein	nein	nein
	<b>PA</b>	Liu 2022	ja [40]	nein	nein
Haijes 2020 <sup>a</sup>		ja [41]	nein	nein	nein
<b>MMA</b>	<b><i>MMA mit HU</i></b>				
	Ahrens-Nicklas 2017	ja [42]	nein	nein	nein
	Bourque 2021	ja [43]	nein	nein	nein
	Gizicki 2014	ja [44]	nein	nein	nein
	He 2020	ja [45]	nein	nein	nein
<p>a. Ein Teil des Patientenkollektivs war von MMA betroffen.  CBS: Cystathionin-<math>\beta</math>-Synthase; HU: Homocystinurie; MMA: Methylmalonazidurie; MTHFR: Methylentetrahydrofolat-Reduktase; PA: Propionazidämie</p>					

### A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

## **A4 Kommentare**

### **A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 3 systematische Übersichten [78-80] identifiziert.

Ein kanadischer HTA-Bericht des Institute of Health Economics [80] untersuchte neben anderen Erkrankungen die HU hinsichtlich der Einführung eines Neugeborenen Screenings. Nach Aussage der Autorinnen und Autoren gebe es keine Evidenz für die Vermeidung von Mortalität. Die Evidenz deute jedoch auf eine Verringerung des Risikos thromboembolischer Manifestationen und geistiger Retardierung bei Kindern, die auf eine Behandlung ansprechen.

Hinsichtlich eines früheren vs. späteren Therapiebeginn verweisen die Autorinnen und Autoren des HTA-Berichts darauf, dass es bislang kaum Studien gebe, die auf Unterschiede eines Behandlungsergebnisses hindeuten. Es gebe Hinweise darauf, dass bei Patientinnen und Patienten, die früh behandelt wurden, weniger Augenprobleme in Form von Linsendislokationen und vaskulären Ereignissen auftreten. So hätten Kinder mit Pyridoxin-responsivem CBS-Mangel einen signifikant höheren IQ als diejenigen, die spät diagnostiziert und behandelt wurden. Die Autorinnen und Autoren berichteten, dass der Umfang und die Qualität der eingeschlossenen Studien sehr niedrig sind. Die Autorinnen und Autoren schlossen auch nicht-vergleichende Studien ein. Sämtliche Studien, auf die die Autorinnen und Autoren Bezug nehmen, entsprachen für den vorliegenden Bericht daher entweder nicht den Einschlusskriterien oder waren nicht verwertbar [31,34].

Die beiden anderen identifizierten SÜs, in denen die Therapie mittels Organtransplantationen für die PA bzw. MMA untersucht wurde, waren für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die darin betrachteten Fallberichte und Fallserien nicht den Einschlusskriterien des Berichts entsprachen [78,79].

### **A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien**

Derzeit haben etwa 8 der 47 europäischen Staaten ein Screening auf mindestens eine der hier maßgeblichen Zielerkrankungen etabliert. Laut einer Expertenumfrage von 2015 zählen hierzu Belgien (flämischer Teil), Dänemark, Island, Österreich, Portugal, Spanien und Ungarn [81]. Hinzu kommt Irland, wo Neugeborene bereits seit 1971 auf HU gescreent werden. Diese zurückhaltende Implementierung des Screenings entspricht der Einschätzung der in Leitlinien hergeleiteten Empfehlungen internationaler Expertinnen und Experten: In keiner der verfügbaren Leitlinien finden sich uneingeschränkte Positiv-Empfehlungen zur Einführung eines Neugeborenen Screenings auf die hier betrachteten Erkrankungen.

Laut der Leitlinie Huemer 2017 [6] könne für den cblC-Defekt der MMA mit HU ein Neugeborenen Screening in Betracht gezogen werden, da das Überleben und die Vermeidung

schwerer Komplikationen wie hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), Hydrozephalus und hämatologische Störungen bei früh erkrankten Kindern durch eine frühe Behandlung verbessert werden könnten. Mögliche Auswirkungen auf die neurokognitive Entwicklung seien jedoch bisher unklar. Für weitere kombinierte Remethylierungsstörungen (cbID, cbIJ) gebe es bisher keine ausreichenden Daten.

Ein Neugeborenencreening für isolierte Remethylierungsstörungen und für den MTHFR-Mangel könne ebenfalls in Betracht gezogen werden. Eine frühe Diagnose durch das Neugeborenencreening und anschließende Behandlung hätten bei einigen Kindern mit cbIE- und cbIG-Defekt sowie MTHFR-Mangel für einen kurzfristigen Beobachtungszeitraum Vorteile gezeigt. Eine frühe Behandlung mittels Betain wirke sich positiv auf Kinder mit MTHFR-Mangel aus. Insgesamt fehle jedoch hinsichtlich der cbID-, cbIE- und cbIG-Defekte und MTHFR-Mangel bisher eine ausreichende Datengrundlage, um die Wirksamkeit bzw. den Nutzen eines Neugeborenencreenings abschätzen zu können [6].

Für die klassische HU sprechen Huemer 2015 [7] eine Empfehlung für das Neugeborenencreening aus, da eine Behandlung die Krankheitslast reduziere, besonders wenn diese frühzeitig erfolgt. Diese Empfehlung wird primär über die Analysen von Yap 2001 und Mulvihill 2001 (beide auch für den Bericht herangezogen) sowie über eine weitere Analyse derselben Arbeitsgruppe [82] ohne direkten Bezug zu Neugeborenen begründet.

In der Leitlinie Forny 2021 [15], die die MMA ohne HU und die PA thematisiert, wird auf die Möglichkeit hingewiesen, dass das Neugeborenencreening eine frühere Diagnose von Kindern mit MMA oder PA, insbesondere bei spät erkrankten Fällen, ermöglichen könnte. Zwar könne ein Screening die neonatale Sterblichkeit senken, jedoch eine frühe metabolische Entgleisung aufgrund des zeitlichen Verzugs bis zum Erhalt des Testergebnisses nicht in allen Fällen verhindern. Auch zeigten sich hinsichtlich weiterer Endpunkte wie metabolischer Stabilität und kognitiver Entwicklung keine Vorteile. Da die Modalitäten des Screenings einschließlich Bestätigungstests sehr variabel sind und häufig strukturierte Follow-up-Untersuchungen zu patientenrelevanten Endpunkten fehlen, bedürfe es zunächst einer systematischen Evaluation von Neugeborenencreenings auf MMA und PA, um eine allgemeine Empfehlung für oder gegen die Einführung zu ermöglichen.

Die zugrunde liegende Systematik dieser Aussagen ist in den genannten Leitlinien nicht ersichtlich. Darüber hinaus konnten von den Leitlinienautorinnen und -Autoren für die Empfehlungen / Aussagen herangezogene Studien für die vorliegende Nutzenbewertung keine verwertbaren Informationen liefern oder erfüllten nicht die Einschlusskriterien.

### **A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens**

#### **A4.3.1 Übergreifende Aspekte**

Ein Vergleich zwischen einer frühen und einer späten Behandlung ist naturgemäß nicht einfach – insbesondere im pädiatrischen Bereich. Randomisiert kontrollierte Studien sind hierzu nicht zu erwarten, da nach Diagnosefindung eine Behandlungsverzögerung kaum zu rechtfertigen wäre. Die für diesen Bericht identifizierten retrospektiven Studien wurden nicht näher herangezogen, da sie fast ausnahmslos so erhebliche Mängel bedingt durch Struktur- und Beobachtungsungleichheit aufwiesen, dass auch dramatisch große Unterschiede zwischen früher und später Behandlung hierdurch zustande kommen können (siehe Abschnitt 4.5). Mangels auswertbarer Daten entfiel jeweils eine detaillierte Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Davon unbenommen werden nachfolgend ausgewählte Aspekte in diesem Kontext adressiert. Insbesondere Selektionseffekte können hierbei eine Rolle spielen. Denn es ist gut vorstellbar, dass eine Gruppe mittels NBS früh identifizierter (und behandelter) Kinder alle Ausprägungen einer Stoffwechselstörung umfasst, während die Gruppe spät therapierter Kinder aufgrund der symptombedingten Diagnostik eher schwerere Ausprägungen derselben Stoffwechselstörung beinhaltet. Jedoch ist auch ein Selektionsbias in umgekehrter Richtung denkbar, wenn nämlich manche Kinder mit besonders schweren Krankheitsausprägungen frühzeitig und undiagnostiziert sterben. In diesem Fall stellt die Gruppe der spät therapierten Kinder eine Überlebendenkohorte mit entsprechend besserer Prognose dar. Zum Teil fanden in den Studien auch diejenigen Kinder Eingang in die spät behandelte Gruppe, die im NBS übersehen wurden (d. h. Betroffene mit falsch-negativen Screeningbefunden; siehe Abschnitt 4.3). Auch dies kann eine verzerrende Selektion weniger schwerer Krankheitsausprägungen bedingen. Auch der umgekehrte Fall ist vorstellbar (siehe weiter unten in diesem Abschnitt). Im Zusammenhang mit Selektionsbias wäre darüber hinaus in vielen der eingeschlossenen Studien nicht wirklich sicher gewesen, dass ein vollständiger, unselektierter Patienteneinschluss erfolgt ist.

Im Vergleich zwischen früher und später Behandlung ergeben sich durch den Einfluss der zeitlichen Verschiebung auf die Endpunkterhebung des Weiteren folgende Herausforderungen. Entweder man erfasst die Behandlungsergebnisse jeweils X Jahre nach Behandlungsbeginn. Dies bedeutet aber, dass die Kinder zum Zeitpunkt der Endpunkterhebung unterschiedlich alt sind, sodass viele Endpunkte (z. B. Visusminderung, motorische oder neurokognitive Entwicklungsstörung) bestenfalls mit altersangepassten Instrumenten erfasst werden, wenigstens aber nach Alter adjustiert auszuwerten sind. Denn ohne Altersadjustierung kann sich je nach natürlichem Krankheitsverlauf allein aufgrund des Altersunterschieds ein Gruppenunterschied ergeben. Die zweite Option in der Datenerfassung und -analyse besteht darin, die Kinder in beiden Gruppen jeweils im gleichen Alter von Y Jahren zu untersuchen. Liegt dieses Alter jedoch niedrig, so werden Kinder in der spät behandelten Gruppe nur relativ kurze Behandlungszeiten aufweisen, was dazu führen kann,

dass die Behandlung innerhalb dieser kurzen Zeit noch keine Wirkung entfalten konnte. Ein weiteres Problem einer Datenanalyse bei definiertem Alter besteht darin, dass einige Patientinnen und Patienten erst in noch höherem Alter diagnostiziert werden, sodass diese Personen nicht mit Daten zum Alter von Y Jahren in die Analyse eingehen können, was wiederum Selektionsbias bedingen kann.

In keiner der eingeschlossenen Studien zur HU, PA oder MMA finden sich Angaben, ob die Gruppen hinsichtlich Katabolie-triggernder Ereignisse (bzw. im Fall von PA und MMA auch organische Säuren bildender Darmflora) vergleichbar sind. Allerdings sind bei den hier vorliegenden ausschließlich retrospektiven Studien solche Informationen nur schwer zu ermitteln, da die zugrunde liegenden Patientenakten diese häufig nicht vollständig bzw. gar nicht abbilden. Dennoch wären Informationen hierüber wünschenswert gewesen, um den Einfluss dieser Confounder abschätzen zu können.

#### **A4.3.2 Exemplarische Darstellung zur Nichtverwertbarkeit von Daten am Beispiel der Studie Walter 1998**

Ergänzend zu den Ausführungen in Abschnitt 4.3 werden im Folgenden anhand der eingeschlossenen Studie Walter 1998 [37] exemplarisch im Detail die Gründe für die Nichtverwertbarkeit der Daten für die Nutzenbewertung dieser Studie erläutert. Allein schon die fehlende Randomisierung und der retrospektive Patienteneinschluss in dieser Studie bedingen ein erhebliches Risiko für Selektionsbias (Welche Personen wurden überhaupt in die Studie einbezogen?) und Confounding-Bias (Hatten alle für die Studie erfassten Personen vergleichbare Chancen auf eine frühzeitige Behandlung?). Beides führt zu einer möglicherweise erheblichen Strukturungleichheit zwischen den Gruppen.

Wie in Abschnitt A4.3.1 beschrieben sind bei einem Vergleich von früher und später Behandlung 2 Möglichkeiten der Datenerfassung sinnvoll. Entweder die Erfassung des Behandlungsergebnisses der Betroffenen nach X Jahren in beiden Gruppen oder die Erfassung der Betroffenen in beiden Gruppen jeweils im gleichen Alter von Y Jahren. Keine dieser 2 Optionen einer Datenerfassung sind in der Studie Walter (und auch im Großteil der weiteren eingeschlossenen Studien) umgesetzt, sodass sie eine relevante Strukturungleichheit und Beobachtungsungleichheit aufweist, die eine valide Auswertung der Daten verhindert:

Das Alter der Betroffenen zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups ist jeweils nicht ähnlich genug. So sind zum Zeitpunkt der Auswertung die via NBS identifizierten Fälle zwischen 2 und 25 Jahre alt und die der Vergleichsgruppe 12 bis 39 Jahre. Es ist daher möglich, dass einige der zum Zeitpunkt der Auswertung jüngeren Patientinnen und Patienten noch keine wesentlichen Folgekomplikationen entwickelt haben, die sich erst im fortgeschrittenen Alter manifestieren würden. Allein aufgrund des Altersunterschieds kann sich daher ein Gruppenunterschied ergeben, weshalb es wenigstens einer nach Alter adjustierten Auswertung bedarf. In dieser

Studie wurde diese Auswertung nicht berichtet. Zwar lagen individuelle Patientendaten vor, jedoch konnte mit diesen aufgrund der geringen Fallzahl in den Gruppen nicht sinnvoll adjustiert werden.

Zwar sind die Spannen der Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn jeweils ähnlich (NBS-Gruppe: 2 bis 25 Jahre; Vergleichsgruppe: 3 bis 31 Jahre), jedoch sind die medianen Beobachtungsdauern nach Therapiebeginn (12,5 Jahre versus 18 Jahre) sowie das erste Quartil (7,25 versus 13 Jahre) jeweils nicht ähnlich genug. Bedingt durch die kurze Behandlungszeit bei einigen der Kinder ist es möglich, dass eine umfängliche Behandlung noch keine Wirkung entfalten konnte.

Unabhängig von der oben beschriebenen Problematik zur Strukturungleichheit und Beobachtungsungleichheit wird auch bei der Betrachtung der berichteten Ergebnisse auf Basis der verfügbaren individuellen Patientendaten in der Studie deutlich, dass wesentliche Informationen zur Operationalisierung der Endpunkte fehlen, sodass eine Verwertung der Daten für die Nutzenbewertung nicht möglich ist:

Beispielsweise bedarf es für den Endpunkt Entwicklungsverzögerung, gemessen über den IQ-Wert, Informationen darüber, wie die IQ-Messung vorgenommen wurde. Dazu finden sich in der Publikation allerdings keinerlei Angaben. Dabei gäbe es eine Reihe von standardisierten und altersabhängigen Tests, die eine valide Erhebung ermöglichen. Zusätzlich bleibt völlig unklar, ob überhaupt für alle Patientinnen und Patienten ein IQ-Wert vorlag und zu welchem Zeitpunkt dieser gemessen wurde. Schon allein vor dem Hintergrund dieser fehlenden Angaben sind die berichteten Werte weder für eigene Berechnungen noch für die Nutzenbewertung verwertbar. Weitere Angaben in der Studie zur klinischen Symptomatik weisen ebenfalls gravierende Mängel auf bzw. entbehren jeglicher über die Benennung hinausgehende Informationen.

#### **A4.4 Screening-Abläufe im Heidelberger Pilot-Screeningprogramm**

Nachfolgend findet sich eine vereinfachte Darstellung der Abläufe gemäß Expertenauskunft von der Übermittlung eines auffälligen Screeningbefunds bis zur finalen Diagnose. Dieser Ablauf verdeutlicht, wie die Wartezeit bis zu einem endgültigen Befund entsteht.

Bei einem auffälligen Screeningbefund wird dieser zunächst durch das Labor an den jeweiligen Einsender übermittelt, ggf. mit weiteren Empfehlungen wie weiter zu verfahren ist. Der Einsender (bspw. die behandelnden Ärztinnen und Ärzte) teilt den Eltern daraufhin den Befund mit und überweist die Eltern mit ihrem Neugeborenen in das nächstgelegene Stoffwechsellabor bzw. kündigt das Kind dort an. Dort werden die Eltern mit ihrem Neugeborenen ambulant vorstellig oder stationär aufgenommen. Bei bis dahin symptomlosen Kindern wird in der Regel zunächst in Abhängigkeit von den lokalen Laborkapazitäten eine biochemische Abklärungsdiagnostik auf Metabolitenebene im Blut oder Urin gestartet, deren Ergebnis

binnen weniger Werkstage feststeht. Alternativ wird bei fehlendem lokalen Speziallabor die Diagnostik in einem spezialisierten Stoffwechsellabor veranlasst. Durch die Postlaufzeiten verlängert sich der Zeitraum bis zum Vorliegen eines Ergebnisses typischerweise auf 7 bis 10 Tage. Mitunter ist das Metabolitenmuster bereits diagnostisch wegweisend, bei einigen Stoffwechselerkrankungen, wie der MMA, sind funktionelle Tests (z.B. Vitamin B12-Gabe) angezeigt, um die Diagnose weiter einzugrenzen. Andere Stoffwechselerkrankungen sind nur mit einem Gentest zu klären. Diese Untersuchungen nehmen ca. 3 bis 6 Wochen Zeit in Anspruch. Insgesamt umfasst der Zeitraum ab der Mitteilung eines auffälligen Befunds bis zur finalen Abklärungsdiagnostik bis zu 6 Wochen. Erst zu diesem Zeitpunkt würde Gewissheit bestehen, ob die Neugeborenen tatsächlich von einer der 4 Zielerkrankungen betroffen sind oder letztlich Entwarnung im Sinne eines falsch-positiven Screeningbefundes gegeben werden kann.

#### **A4.5 Prävention des erworbenen Vitamin-B12-Mangels**

Eine zusätzliche Möglichkeit mit dem erworbenen Vitamin-B12-Mangel umzugehen, wären gezielte Präventionsmaßnahmen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen während der Schwangerschaft. Bei Müttern, die sich vegetarisch oder vegan ernähren, wäre dies zur Vermeidung irreversibler Neugeborenen-Schäden zielführend. Liegt die Ursache in einer gestörten Vitamin-B12-Resorption (z. B. perniziöse Anämie), würden orale Vitamin-B12-Präparate dagegen wirkungslos sein. Eine solche Prävention könnte auch die Ernährung des Kindes nach der Geburt umfassen, da eine Anreicherung der Säuglingsanfangsnahrung mit Vitamin-B12 in Europa vorgegeben ist [83]. Damit ließe sich gegebenenfalls auch die Situation verhindern, dass Neugeborene zum Zeitpunkt des ENS zwar noch nicht auffallen, jedoch im weiteren Verlauf bedingt durch eine (weiterhin) mangelhafte Zufuhr aufseiten der ausschließlich stillenden Mutter einen Vitamin-B12-Mangel entwickeln.

#### **A4.6 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 überprüft.

Die wesentlichen Argumente der Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 7 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“.

Zusätzliche Aspekte aus der wissenschaftlichen Erörterung zu Argumenten aus schriftlichen Stellungnahmen werden an den jeweils passenden Stellen gewürdigt. Dies betrifft insbesondere die Zeilen 2 und 6 der Tabelle 7.

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.

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>DGKJ</b>		
1)	<p>Grundsätzlich müssen wir feststellen, dass randomisierte, doppelt verblindete Studien für seltene Erkrankungen nur im Ausnahmefall durchgeführt werden können. Wie auf Seite 23 des IQWiG-Berichts ausgeführt, liegt das zum einen an der großen Seltenheit der Krankheiten, die größere homogene Kohorten nicht erreichbar macht. Zum anderen liegt es an der zumeist sehr großen Krankheitslast betroffener Kinder und der hohen Effektstärke der wenigen vorhandenen oder neu entwickelten Therapien, deren Vorenthaltung im Rahmen einer Randomisierung zu ethischen Konflikten hinsichtlich der Placebo-Gruppe führt. Als Beispiel dafür wurde vor wenigen Jahren die Gentherapie für die spinale Muskelatrophie auf der Basis einer kleinen Therapiestudie bei unter 15 betroffenen Kindern auch in Deutschland eingeführt und 2021 ins Neugeborenencreening aufgenommen. Des Weiteren wurden für die ersten Krankheiten, die überhaupt in das Neugeborenen-screening aufgenommen wurden (Phenylketonurie, angeborene Schilddrüsen-unterfunktion), bis heute keine einzige randomisierten und doppelblinde Screening- und Therapiestudien durchgeführt.</p> <p>Für das Neugeborenencreening sehen wir in keiner Stufe des Prozesses die Möglichkeit einer randomisierten, doppelblinden Studie. Grundsätzlich werden Krankheiten in Deutschland nur dann für das erweiterte Neugeborenencreening in Betracht gezogen, wenn ein starker therapeutischer Nutzen für betroffene Kinder und ihre Familien äußerst wahrscheinlich ist. Vor diesem Hintergrund sind die geforderten Studien weder praktisch durchführbar (doppelte Verblindung) noch ethisch vertretbar (großer Therapieeffekt für betroffene Kinder).</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Die in diesem Argument formulierten Annahmen hinsichtlich einer IQWiG-seitig formulierten Forderung nach RCTs, der Durchführbarkeit von RCTs sowie deren Vertretbarkeit aus ethischer Perspektive wurden in der mündlichen Erörterung des Vorberichts diskutiert.</p> <p>Hierbei konnte insbesondere klargestellt werden, dass RCTs zwar standardmäßig in der Suchstrategie des IQWiG abgedeckt sind, für die Bewertung jedoch keine Identifikation solcher Studien erwartet wurde. Vor dem Hintergrund von Seltenheit und Schwere der Erkrankungen sowie vor dem Hintergrund der Möglichkeit dramatischer Effekte wurden stattdessen die Methoden hinsichtlich einzuschließender Studiendesigns bereits im Berichtsplan angepasst (vergleiche Abschnitt 4.1.4 bzw. 4.2.4 im Berichtsplan S22-02 [84] sowie Kapitel 5 im vorliegenden Dokument). Darüber hinaus konnte im Rahmen der mündlichen Erörterung ein gemeinsames Verständnis dazu erzielt werden, dass ein Vergleich einer gescreenten Kohorte mit einer Kohorte nicht gescreenter Neugeborener machbar und ethisch vertretbar ist.</p>

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
2)	<p>Im Weiteren möchten wir neueste Forschungsergebnisse vorstellen, die teilweise <b>NACH</b> der letzten Informationsbeschaffung des IQWiG (23.01.2023 bzw. 14.02.2023) erschienen sind bzw. in Kürze erscheinen werden und eine besondere Relevanz für die hier untersuchten Fragestellungen haben. Die entsprechenden Referenzen finden Sie in der Anlage.</p> <p><b>Vitamin-B12-Mangel</b></p> <p>Wir möchten zunächst auf neue Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens einer Früherkennung mittels Neugeborenencreening für Kinder mit neonatalem Vitamin B12-Mangel eingehen:</p> <p>Verlässliche Inzidenzdaten zum neonatalem und infantilen (Auftritt im ersten Lebensjahr) Vitamin-B12-Mangel in Deutschland lagen bislang nicht vor. Ein Neugeborenencreening auf neonatalen Vitamin-B12-Mangel ist technisch seit ca. 10 Jahren möglich (Gramer et al. J Pediatr 2020, Röschinger et al Monatsschrift Kinderheilkunde 2015) und wurde bislang an drei deutschen NGS-Zentren im Rahmen von Pilotstudien untersucht (Heidelberg, Hannover und München) (Röschinger et al. Monatsschr Kinderheilkd 2015, Gramer et al. J Pediatr 2020, Mütze et al. J Pediatr 2021). Kinder (n=31), bei denen im Rahmen der südwest-deutschen Pilotstudie NGS2020 in den Jahren 2016-2019 ein neonataler Vitamin-B12-Mangel identifiziert und behandelt wurde, zeigten in Nachuntersuchungen bis ins 2. Lebensjahr (Altersmedian 15 Lebensmonate) eine altersentsprechende Entwicklung und altersentsprechende Testergebnisse im Denver Developmental Screening-Test. Insbesondere wiesen diese Kinder keinerlei charakteristische Symptome eines Vitamin-B12-Mangels auf (Mütze et al. J Pediatr 2021). Da es sich beim neonatalen Vitamin-B12-Mangel nicht um eine bleibende genetische Erkrankung handelt, ist für das Kleinkind die Gefahr einer Entwicklungsstörung durch den neonatalen Vitamin-B12-Mangel zu diesem Zeitpunkt mit Sicherheit beendet. Diese Ergebnisse wurden in der Outcome-Evaluation aus dem Heidel-berger Pilotscreening (N=69) in einer erweiterten Kohorte mit Vitamin-B12-Mangel (N=42) bestätigt (Reischl-Hajjabadi et al. medRxiv 2023).</p>	<p>Änderung des Berichts</p> <p>Der in diesem Argument enthaltene Hinweis auf die Erkenntnisse aus der Forschung rund um das Heidelberger Pilot-Screeningprogramm wurde in der mündlichen Erörterung des Vorberichts thematisiert. Die genannten Publikationen wurden entweder bereits über die für den Vorbericht durchgeführte Informationsbeschaffung identifiziert und bewertet. Alle anderen zur Verfügung gestellten Publikationen, auch die im Zuge der mündlichen Erörterung zur Verfügung gestellten Publikationen, wurden auf ihre Relevanz für den Abschlussbericht bewertet. Es ergaben sich keine zusätzlichen relevanten Studien oder Dokumente für die Bewertung (siehe Abschnitt A3.1.2.2.3). Aufgrund des Stellenwertes dieses Forschungsprogramms für den deutschen Versorgungskontext werden die Studie und Auswertungen dazu jedoch ergänzend in Kapitel 5 dargestellt. Insbesondere auf die vergleichende ESPED-Auswertung wird näher eingegangen.</p> <p>Die beschriebenen Aspekte zum Vitamin-B12-Mangel und zum Screening werden im Abschlussbericht in der Nutzen-Schaden-Abwägung berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.5).</p>

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Da die bisherige Studienlage keine präzise Einschätzung des gesundheitlichen Nutzens dieses Screenings hinsichtlich einer Verringerung des Auftretens eines schweren Vitamin-B12-Mangels im ersten Lebensjahre im Vergleich zu Kindern ohne dieses Screening ermöglichte, koordinierte das Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin am Universitätsklinikum Heidelberg (Studienleitung: U. Mütze, S. Syrbe, S. Kölker) über 2 Jahre (01.01.2021-31.12.2022) eine ESPED-Erhebung zum Thema „Vitamin-B12-Mangel im ersten Lebensjahr“, die seit <b>31. Dezember 2022</b> abgeschlossen ist und deren Ergebnisse im gerade erschienenen Jahresbericht 2022 der ESPED veröffentlicht wurden (Mütze et al. 2023, ESPED-Jahresbericht 2022; S. 26-29). Das Hauptergebnis dieser Studie ist, dass Kinder ohne Zugang zu einem Pilot-screening auf neonatalen Vitamin-B12-Mangel gegenüber Kindern mit Zugang zu einem Pilot-screening auf neonatalen Vitamin-B12-Mangel ein <b>vierfach erhöhtes Risiko</b> für die Entwicklung eines symptomatischen Vitamin-B12-Mangels im ersten Lebensjahr tragen. Die vorliegenden Studiendaten, die sich aus zwei Quellen (1. Berichte an die ESPED, 2. Berichte aus den NGS-Laboren) speisen, ergeben zudem, dass die Dunkelziffer nicht gemeldeter Fälle schätzungsweise um den Faktor 3 größer ist als die Zahl der gemeldeten Fälle. Hieraus ergibt sich eine geschätzte <b>Inzidenz des symptomatischen Vitamin-B12-Mangels</b> in Deutschland im ersten Lebensjahr von etwa <b>1:18:000</b> Säuglingen. Diese Inzidenz liegt in derselben Größenordnung wie die kumulativen Ergebnisse der deutschen NGS-Pilotstudien zum neonatalen Vitamin-B12-Mangel (Röschinger et al. Monatsschr Kinderheilkd 2015, Gramer et al. J Pediatr 2020, Mütze et al. J Pediatr 2021).</p> <p>Während die gescreente Kohorte (n=31) asymptomatisch identifiziert wurde, zeigten sich in der auf Grund von Symptomen diagnostizierten Kohorte (n=29) erste Symptome ab einem medianen Alter von 120 Tagen, insbesondere eine muskuläre Hypotonie (68%), Anämie (58%) sowie Entwicklungs- und Gedeihstörungen (44%). Für die transiente Behandlung eines neonatalen Vitamin-B12-Mangels steht kurativ Vitamin B12 als orale Applikation zur Verfügung. Hiermit können einfach und mit geringen Kosten die Vitamin-B12-Speicher gefüllt und die Versorgung des betroffenen Kindes bis zur sicheren Einführung Vitamin-B12-reicher Kost gewährleistet werden.</p> <p>In der Zusammenschau ist ein Screening auf den neonatalen Vitamin-B12-Mangel technisch möglich, in der Behandlung kostengünstig, sicher und wirksam und von entscheidendem gesundheitlichem Nutzen für präsymptomatisch diagnostizierte Kinder.</p>	

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
3)	<p>Vitamin-B12-Mangel und weitere Zielerkrankungen</p> <p>Durch die Anwendung eines kombinierten Second-Tier-basierten Screening-algorithmus lassen sich neben Neugeborenen mit einem Vitamin-B12-Mangel auch Neugeborene mit weiteren Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) ohne zusätzlichen Aufwand im selben Ansatz frühzeitig identifizieren.</p> <p>Die Ergebnisse eines süddeutschen Pilotprojektes, welches prospektiv den Langzeitverlauf von Kindern (n total=69) mit Vitamin-B12-Mangel (n=42) und den anderen vorgeschlagenen neun Zielkrankheiten (n=27) untersucht, stehen ebenfalls kurz vor der Publikation (Reischl-Hajiabadi et al. medRxiv 2023) und sollten unbedingt noch für die Entscheidung berücksichtigt werden. Diese Studie erfüllt die hohen Anforderungen an die Strukturgleichheit der Datenerhebung und wurde im Kontext des deutschen Gesundheitssystems durchgeführt. Die Studie umfasst 27 Neugeborene mit angeborenen Stoffwechselkrankheiten [Methylmalonazidurie (MMA; n=6), Propionazidämie (PA; n=13), cblC-Mangel (n=5), MTHFR-Mangel (n=2) und klassische Homocystinurie (n=1)]. Sie wurden durch ein einheitlichen NGS-Studienprotokoll identifiziert, leitlinienkonform behandelt und prospektiv über einen medianen Beobachtungszeitraum von 3,6 Jahren hinweg beobachtet. Patienten mit cobalamin-responsiver MMA, klassischer Homocystinurie, MTHFR- und cblC-Mangel profitierten deutlich von der frühen Diagnosestellung, wohingegen der Gesundheitsnutzen des NGS für Patienten mit PA und cobalamin-nicht-responsiver MMA weniger evident war.</p>	siehe Würdigung in Zeile 2)
4)	<p>Zudem ist kürzlich eine große kollaborative Auswertung der Pilotscreening-Studien der drei größten deutschen NGS-Labore erschienen. Insgesamt nahmen seit 2010 knapp 1,8 Millionen Neugeborene an den NGS-Pilotstudien teil, die auch die Krankheiten des aktuellen Antrages (Vitamin B12-Mangel, MMA, PA, Homocystinurien und Remethylierungsstörungen) beinhalten (Maier et al. JIMD 2023). Da diese Studie das Screening auf die beantragten Zielkrankheiten im Kontext des deutschen Neugeborenencreenings untersucht, ist diese Arbeit von großem Wert hinsichtlich der Beurteilung der Sensitivität, Spezifität, positiven Prädiktion und damit der Machbarkeit eines solchen Screenings in Deutschland.</p>	<p>siehe Würdigung in Zeile 2)</p> <p>Die Publikation Maier 2023 [54] wurde davon unabhängig ebenfalls vom G-BA zur Verfügung gestellt und vom IQWiG bewertet. Das Bewertungsergebnis ist in Abschnitt A6.3 des Abschlussberichts dokumentiert.</p>

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
5)	<p>Eine weitere wichtige Arbeit ist die ebenfalls frisch publizierte Auswertung des Heidelberger NGS-Pilotprojektes, die den kombinierten Screeningalgorithmus, der die Identifizierung von Kindern mit Vitamin B12-Mangel, MMA, PA, Homocystinurien und Remethylierungsstörungen im NGS ermöglicht, untersucht. Diese Arbeit zeigt, dass über den vorgeschlagenen Screeningalgorithmus auch Patienten mit attenuierten Formen von Methylmalonazidurie und Homozystinurie identifizierbar sind, die aufgrund einer Cofaktor-Responsivität besonders gute Aussichten haben, von einer frühen Therapie zu profitieren. Auch diese Arbeit sollte ebenfalls noch Beachtung für die Evaluation des eingereichten Antrags finden (Schnabel et al. Nutrients 2023).</p>	<p>siehe Würdigung in Zeile 2)</p> <p>Die Publikation Schnabel 2023 [12] wurde davon unabhängig bereits vom G-BA zur Verfügung gestellt und vom IQWiG bewertet. Das Bewertungsergebnis ist in Abschnitt A6.3 des Vor- bzw. Abschlussberichts dokumentiert.</p>
6)	<p>Eine aktuelle Arbeit von Yverneau et al. [J Inherit Metab Dis 2022 (PMID: 35460084)], die auf dem E-HOD-Datensatz des MTHFR-Mangels basiert, zeigt eindeutig, dass der wichtigste Faktor für eine günstige neurologische Entwicklung die prä-symptomatische Diagnosestellung, idealerweise im NGS, ist. Diese Arbeit wurde in den Studienpool des IQWiG-Vorberichts (Tabelle 6) aufgenommen.</p> <p>Im Gegensatz hierzu wurde eine Studie [Heringer et al. 2016 (PMID: 26689403)], die auf dem E-IMD-Register basiert und sich auf Patienten mit Organoazidurien (u.a. Methylmalon- und Propionazidurie) fokussiert, von der Analyse ausgeschlossen. Diese Arbeit zeigt, dass das Diagnosealter bei Kindern mit einer Methylmalon- und Propionazidurie, insbesondere bei Vorliegen einer attenuierten, spätmanifesten Verlaufsform, durch das Neugeborenencreening signifikant gesenkt werden kann. Zudem wurde ein eindeutiger langfristiger Gesundheitsnutzen (bezogen auf die neurologische Entwicklung und das Auftreten von Bewegungsstörungen als Ausdruck einer irreversiblen Hirnschädigung) bei früh-diagnostizierten Kindern mit einer cobalamin-responsiven Form der Methylmalonazidurie nachgewiesen. Diese Studie wurde jedoch von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Als Kriterium für den Studienausschluss wurde „Nicht INS1“ genannt (siehe S. 62), was laut Tabelle 2 (siehe S. 30) bedeutet, dass sich die Arbeit nicht auf Neugeborene beziehe. Das ist jedoch nicht richtig. Die Arbeit enthält, wie oben dargestellt, eine explizite NGS-Kohorte und vergleicht diese mit einer Nicht-NGS-Kohorte derselben Register-basierten Studie. Dies bitten wir zu überprüfen.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Bedingt durch das Studiendesign, den Vergleich von via NBS versus symptomatisch identifizierte Betroffene, ist für die Vergleichsgruppe mehrheitlich keine Beobachtung vom Neugeborenenalter angegeben. Deshalb ist ein Ausschluss über INS1 (Population) möglich. Davon unbenommen ist hier wenigstens auch INS5 (Studientyp) verletzt.</p> <p>Während der mündlichen Erörterung wurde dieser Hinweis auch für die Studie Al-Dewik 2019 [85] formuliert. Für diese Studie trifft der gleiche Sachverhalt wie der zuvor für Heringer 2016 genannte zu.</p>

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Obeid</b>		
7)	<p>Es ist unbestritten, dass sowohl vererbte als auch erworbene Störungen des C1-Stoffwechsels und des Vitamin-B12-Stoffwechsels lebensbedrohliche Auswirkungen auf das Wachstum, die Entwicklung und das Überleben von Neugeborenen haben. Nicht zu unterschätzen sind die enormen Kosten, die den Gesundheitssystemen durch Diagnose und Langzeitbehandlung entstehen.</p> <p>Der neonatale erworbene Vitamin-B12-Mangel z.B. aufgrund eines mütterlichen Vitamin-B12-Mangels ist eine recht häufige Form des B12-Mangels, die sich meistens in den ersten drei Lebensmonaten manifestiert (Beispiele 1-15 in der Referenzliste). Die betroffenen Säuglinge sind dem klassischen Neugeborenencreening sicher entgangen. Wenn sich die Krankheit im Alter von <math>\leq 6</math> Monaten manifestiert, werden die Säuglinge in der Regel beim Kinderarzt vorgestellt. Die Symptome des B12-Mangels bei Säuglingen sind unterschiedlich und umfassen in den meisten Fällen irreversible Schädigungen des Zentralnervensystems. Die Säuglinge können eine megaloblastische Anämie entwickeln oder auch nicht. Diese Säuglinge werden normalerweise vollgestillt und die Mütter sind in der Regel asymptomatisch.</p> <p>Der aktive (rezeptorvermittelte) Transport von Folat und Vitamin B12 von der Mutter zum Fötus führt zu einer Anreicherung der Vitamine auf der fötalen Seite. Die Leber des Neugeborenen speichert Vitamin B12 und Folate in einer Menge, die in den ersten Wochen ausreichend sein könnte. Die Säuglinge, die mit einem erworbenen B12-Mangel (meist aufgrund eines B12-Mangels der Mutter) geboren werden, sind asymptomatisch am Anfang. Die ersten klinischen Symptome treten später auf, wenn der Bedarf an Vitamin B12 nicht durch die Aufnahme über die Muttermilch gedeckt werden kann.</p> <p>Das Neugeborenencreening kann diese besonderes anfällige Zielgruppe frühzeitig erkennen, bevor die neurologischen Schäden auffallen und irreversibel werden oder die Entwicklung des Kindes langfristig beeinträchtigen. Positive Screening-Testergebnisse (z.B. erhöhte Methylmalonsäure und/ oder Homocystein) können einen frühzeitigen Beginn der Therapie und die Vermeidung klinischer Symptome ermöglichen. Die Therapie mit den fehlenden Co-Faktoren ist vergleichsweise sicher, kostengünstig und effektiv. Für die Behandlung des neonatalen erworbenen Vitamin-B12-Mangels gibt es bekanntlich ein limitiertes Zeitfenster (vor der Reifung der Neurokognition). Deshalb ist die frühe Erfassung und Behandlung von entscheidender Bedeutung.</p>	<p>Die genannten Publikationen wurden zum Teil bereits über die für den Vorbericht durchgeführte Informationsbeschaffung identifiziert und bewertet. Alle anderen zur Verfügung gestellten Publikationen, auch die im Zuge der mündlichen Erörterung zur Verfügung gestellten Publikationen, wurden auf ihre Relevanz für den Abschlussbericht bewertet. Es ergaben sich keine zusätzlichen relevanten Studien oder Dokumente für die Bewertung (siehe Abschnitt A3.1.2.2.3). Siehe auch Würdigung in Zeile 2). Die weiteren vorgetragenen Argumente – insbesondere zur Prävalenz und zur erheblichen Morbidität eines unbehandelten erworbenen Vitamin-B12-Mangels sowie zur minimalen Nebenwirkungsrate einer Vitamin-B12-Supplementation – haben Eingang gefunden in die Überarbeitung der Nutzen-Schaden-Abwägung (Abschnitt 4.5.1.3). Dies hat dazu beigetragen, dass das Berichtsfazit geändert wurde.</p>

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Die Langzeit-Entwicklung von Patienten mit angeborenen Störungen des Intermediärstoffwechsels nach Diagnosestellung im erweiterten Neugeborenencreening ist ein am Universitätsklinikum Heidelberg begonnenes Pilotprojekt (Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin) (Register ID: DRKS00013329). Eine aktuelle Publikation von (Schnabel et al., 2023) berichtet über Prävalenzdaten von B12-, Homocystein-/ Methylierungsstörungen in Deutschland bei knapp über einer halbe Million Geburten, die an der Studie teilgenommen haben im Zeitraum von August 2016 bis September 2022 (Referenzliste Nr. 16). Der Diagnosealgorithmus verwendet eine Stufendiagnostik, um die Blut-Testergebnisse zu überprüfen und zu bestätigen. Homocysteinurie, Methylmalonsäureurie und Propionsäureanämie sind neben anderen Störungen in diesem Diagnostik-Panel enthalten. In der Studie wurde kürzlich eine Inzidenz von 1:3586 für neonatalen erworbenen B12-Mangel festgestellt [Inzidenz (95%CI) = 3586 (3577–3596)]. In Deutschland werden jährlich schätzungsweise 1 Million Kinder geboren. Somit können jährlich 303 Neugeborene durch das erweiterte Neugeborenencreening entdeckt werden, davon haben 279 dieser Säuglinge einen neonatalen B12-Mangel ohne genetische Störung.</p>	

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
8)	<p>Die medizinische Literatur über genetische Störungen des B12- und C1-Stoffwechsels stützt sich auf retrospektive Studien, Fallberichte oder Fallserien. Diese Datenquelle ist nicht geeignet, um gültige Schlussfolgerungen auf Bevölkerungsebene zu ziehen. Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind praktisch nicht machbar. Außerdem wurden die meisten genetischen Störungen des B12- und C1-Stoffwechsels erst in den letzten 15 Jahren entdeckt, was bedeutet, dass viele Patienten starben, bevor eine Diagnose gestellt werden konnte. Auch für den neonatalen B12-Mangel, sind Placebo-kontrollierte RCTs ethisch nicht vertretbar, da man nach der Feststellung von B12 Mangel bei Säuglingen sofort mit der B12-Therapie beginnen muss.</p> <p>Die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) angewandte Methodik reicht daher nicht aus, um eine fundierte Entscheidung zu treffen. Vorhandene Daten aus einer bundesweit repräsentativen Bevölkerungsstichprobe wurden nicht berücksichtigt. Das übergeordnete Ziel besteht darin, eine schlüssige Aussage zu treffen um Leben zu retten und Kosten zu sparen. Der Grund für das Nichterreichen einer schlüssigen Empfehlung in der IQWiG Bewertung ist die Kriterien, nach denen über die Evidenz entschieden wurde. Wir empfehlen daher die Literatursuche auf Neugeborene mit erworbenem Vitaminmangel zu erweitern und die Suchkriterien entsprechend zu überarbeiten.</p> <p>Der neonatale erworbene B12-Mangel bei Neugeborenen, gefährdet die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße. Durch das Screening kann eine unverzügliche Therapieeinleitung ermöglicht werden. Die Testung von Homocystein und Methylmalonsäure im Blut mittels Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie-Assay ist vergleichsweise kostengünstig. Die Frage des Kosten-Nutzen-Verhältnisses des erweiterten Neugeborenen Screenings kann einen deutlichen Unterschied ausmachen, wenn diese hoch gefährdete Zielgruppe (neonataler erworbener B12-Mangel) berücksichtigt wird.</p>	<p>siehe Würdigung in Zeile 1)</p> <p>In Ergänzung dazu: Eine Erweiterung der Informationsbeschaffung auf Neugeborene mit erworbenem Vitamin-B12-Mangel ist nicht erforderlich, da weder die Einschlusskriterien noch die Recherche in bibliografischen Datenbanken Einschränkungen beinhaltet, die auf Studien mit Neugeborenen und <b>angeborenem</b> Vitamin-B12-Mangel eingrenzen.</p>

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>DIG-PKU</b>		
9)	<p>Stellungnahme zu spezifischen Aspekten des Vorberichts</p> <p>1.) Nicht-Berücksichtigung der Perspektive der Patientinnen und Patienten</p> <p>Wilson &amp; Jungner fordern ausdrücklich, bei der Beurteilung des ersten Kriteriums (<i>“The condition sought should be an important health problem”</i>) sowohl die gesellschaftliche als auch die individuelle Perspektive der Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen. In Ihrem Vorbericht weisen Sie darauf hin, dass am 6. Dezember 2022 Betroffene konsultiert wurden, um “einen Eindruck davon zu gewinnen, wie Patientinnen und Patienten oder ihre Angehörigen die Erkrankungen erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung erhoffen” (Seite 25). Auf den folgenden 65 Seiten sind Sie jedoch an keiner Stelle auf die Ergebnisse dieser Betroffenenengespräche eingegangen.</p> <p>Auf Ihre Bitte hin haben wir seinerzeit die Gesprächskontakte zu drei Familien aus unserer Selbstvertretungsorganisation vermittelt. Daher wissen wir, dass Ihnen die Einschätzungen dieser Betroffenen zu einer möglichen Erweiterung des Neugeborenen Screenings bekannt sind:</p> <p>Eine frühe Diagnose ermöglicht eine schnelle Behandlung, sichert das Überleben und verringert Folgeschäden.</p> <p>Eine frühe Diagnose erspart bzw. verringert viele Symptome und Krankheitsfolgen und führt zu einem weniger schweren Krankheitsverlauf. Mit einer frühen Diagnose und entsprechender Behandlung besteht eine Chance auf ein normales Leben.</p> <p>Durch eine frühe Diagnose können Behinderungen und gefährliche Stoffwechselkrisen verhindert werden.</p> <p>Die Diagnosestellung ist Voraussetzung für eine effektive und effiziente medizinische Behandlung und darüber hinausgehende Unterstützung der betroffenen Familien.</p> <p>Die Chancen eines Kindes dürfen nicht von diagnostischen Glücksfällen abhängen. Die diagnostische Odyssee einschließlich Fehldiagnosen und ungeklärter Schuldfragen führt bei den betroffenen Eltern zu großer Unsicherheit, Hilflosigkeit und Zukunftsängsten.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Für das IQWiG ist es wichtig, zu Beginn eines Projekts von Betroffenen zu erfahren, wie sie ihre Erkrankung erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und welche Erwartungen und Wünsche bezogen auf die Behandlung der Erkrankung vorliegen (siehe Abschnitt 2.2.1 der Allgemeinen Methoden 7.0 [46]).</p> <p>Die Bearbeitung der Fragestellungen selbst erfolgt dann ausschließlich durch das IQWiG und ausschließlich auf der Basis von Studien.</p> <p>Betroffene, die im Betroffenenengespräch dabei waren, werden auf Wunsch im Abschlussbericht genannt. Darüber hinaus werden die allgemeinen Eckpunkte des Gesprächs kurz benannt.</p> <p>Eine darüber hinausgehende Darstellung von Inhalten aus dem Betroffenenengespräch ist nicht vorgesehen.</p>

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Weil sie in ihrer Teilnahme an den Patientengesprächen einen wichtigen Beitrag dafür gesehen haben, an deren Familien ähnliche Erfahrungen zu ersparen, haben die drei von uns vermittelten Familien es auf sich genommen, sich in der Vorbereitung und während der Gespräche erneut mit schmerzhaften Erinnerungen auseinanderzusetzen und damit möglicherweise erneute seelische Verletzungen in Kauf zu nehmen. Es ist für diese Familien wie auch für uns als Selbstvertretungsorganisation sehr enttäuschend und entspricht nicht unserer Vorstellung von strukturierter Patient*innenbeteiligung, dass diese wichtigen Patientenperspektiven in Ihrem Vorbericht keinerlei inhaltliche Erwähnung und Würdigung erfahren. Damit ist ein wesentlicher sachlicher Aspekt zur Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte einschließlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Kindes für die Beantwortung der initialen Fragestellung ihrer Nutzenbewertung unberücksichtigt geblieben</p> <p>Die Erfahrungen der Patientinnen und Patienten bzw. ihrer Angehörigen machen deutlich, dass latente oder frühe symptomatische Stadien vorhanden und präsymptomatische Behandlungen wirksamer sind als spätere Behandlungsbeginne. Jenseits jeglicher wissenschaftlicher Literatur sind dies zumindest starke Hinweise darauf, dass damit auch das Kriterium #4 nach Wilson und Jungner erfüllt ist.</p> <p>Wir erwarten, dass die Patientenperspektive in der Nutzenbewertung angemessen berücksichtigt und gewichtet sowie im Ergebnisbericht transparent dokumentiert und diskutiert werden.</p>	

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
10)	<p>2.) Ethische Aspekte der für die Nutzenbewertung geforderten Studienqualität</p> <p>In Ihre Nutzenbewertung sollten "randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder auch nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien und vergleichende Kohortenstudien" eingeschlossen werden (Seite 6).</p> <p>Ziel randomisierter Studien ist es, aus dem Vergleich unterschiedlicher Behandlungen Rückschlüsse z.B. auf die Wirksamkeit oder unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapiemaßnahme zu ziehen. Bezogen auf das Neugeborenen-screening müssten hierfür präsymptomatisch diagnostizierte Patientinnen oder Patienten entweder hinsichtlich ihrer tatsächlichen Erkrankung unterschiedlich behandelt bzw. nicht behandelt werden. Angesichts der bekannten dramatischen Folgen einer Nichtbehandlung und der hohen Krankheitslasten im Vergleich zu den positiven Behandlungsergebnissen halten wir als Selbstvertretungsorganisation ein solches Vorgehen für völlig inakzeptabel und bezweifeln, dass eine solche Studie ein positives Votum eine Ethikkommission erhalten würde. Daher halten wir die Suche nach aussagefähigen RCTs für die Beantwortung der Fragestellung zur Nutzenbewertung eines Neugeborenen-screenings für die betrachteten vier Erkrankungen als von vorn herein unerfüllbar und theoretisch und somit für ungeeignet.</p> <p>Wir bitten nachdrücklich darum, die ethische Problematik und Nicht-Durchführbarkeit randomisierter und nicht randomisierter vergleichender Studien deutlich zu machen und diesen Aspekt auch bei der Beurteilung der verbleibenden Studien und Publikationen angemessen zu berücksichtigen.</p>	siehe Würdigung in Zeile 1)
11)	<p>3.) Vollständigkeit der Informationsbeschaffung</p> <p>Aus dem Vorbericht wird deutlich, dass nach dem 23. Januar 2023 bzw. 14. Februar 2023 weder zur Screeningkette noch zum Therapiebeginn geplante oder laufenden vergleichende Interventionsstudien identifiziert wurden. Uns ist jedoch seit langem das in Ihrer Pressemitteilung erwähnte Pilotprojekt zur Erweiterung des Neugeborenen-screenings um 28 zusätzliche Zielkrankheiten "NGS2020 / NGS2025" bekannt, das bereits seit 2016 am Dietmar-Hopp-Stoffwechszentrum des Universitätsklinikums Heidelberg durchgeführt wird [2].</p>	siehe Würdigung in Zeile 2)

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
12)	<p>Aus unseren Gesprächen und Kontakten zum Beispiel mit Prof. Dr. Georg F. Hoffmann und Prof. Dr. Jürgen G. Okun wissen wir, dass in den vergangenen Monaten einige Publikationen veröffentlicht wurden oder derzeit zur Veröffentlichung anstehen, die für eine Nutzenbewertung einer Erweiterung des Neugeborenen Screenings auf die vier genannten Zielerkrankungen relevant sind.</p> <p>Wir regen an, mit den verantwortlichen Projektleiter*innen am Universitätsklinikum Heidelberg Kontakt aufzunehmen und die in diesem Jahr publizierten bzw. zur Publikation eingereichten Studien bei der Nutzenbewertung eines Neugeborenen Screenings auf Vitamin-B12-Mangel, HCU, MMA und PA zu berücksichtigen.</p>	siehe Würdigung in Zeile 2)
<b>Eber</b>		
13)	<p>Über die seltenen, angeborenen isolierten Methylmalonsäure Stoffwechseldefekte (Maier et al) hinaus ist die Erfassung des erworbenen Vitamin B12 Mangels im Neugeborenen Trockenbluttest eine wichtige Erweiterung des Regelscreenings. Dies sowie das Ergebnis der ebenfalls angehängten Studie (Mütze et al. 2023, ESPED-Jahresbericht 2022; S. 26-29) ist, dass Kinder ohne Zugang zu einem Pilot screening auf neonatalen Vitamin-B12-Mangel gegenüber Kindern mit Zugang zu einem Pilot screening auf neonatalen Vitamin-B12-Mangel ein vierfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines symptomatischen Vitamin-B12-Mangels im ersten Lebensjahr tragen, belegen die Wichtigkeit des Neugeborenen Screenings auf diesen Mangel.</p>	siehe Würdigung in Zeile 2)

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz																		
14)	<p>In meiner Schwerpunktpraxis für pädiatrische Hämatologie untersuchen wir wöchentlich ca. 5 Patienten mit symptomatischen erworbenen und in den meisten Fällen auf zu seltenen Fleischverzehr (vegane oder streng vegetarische Ernährung; Lakto- oder Ovo – Vegetarier) zurückzuführenden Vitamin B 12 Mangel. Ein früh erworbener oder bereits in der Schwangerschaft vorhandener Vitamin B 12 Mangel des Neugeborenen/jungen Säuglings ist vor allem bei vegan oder streng vegetarisch ernährenden Müttern vorhanden. Neugeborene von Müttern, die in der Schwangerschaft zu selten Fleisch essen, neigen zu vermehrtem exzessiven Schreiben.</p> <p>Wir betreuen in den vergangenen Jahren 2016-2018 insgesamt 3341 Patienten mit hämatologischen und hämostaseologischen Erkrankungen von denen 151 (4,5 %) einen nachgewiesenen leichten bis mittelschweren Vitamin B 12 Mangel aufwiesen (Frauenarzt 2019).</p> <table border="1" data-bbox="331 689 1283 1315"> <tr> <td><b>Tabelle 2:</b> Auswertung pädiatrischer Patienten in einer hämatologischen Schwerpunktpraxis, München <b>Patientenvorstellungen 01.2015-08.2018</b></td> <td>3341</td> </tr> <tr> <td><b>Patienten mit der Diagnose Vitamin B12 Mangel</b></td> <td>151 (4,5 %)</td> </tr> <tr> <td>  leichter Mangel</td> <td>87 %</td> </tr> <tr> <td>  mittelschwerer Mangel</td> <td>13 %</td> </tr> <tr> <td><b>In Kombination mit:</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Eisenmangel</td> <td>38 %</td> </tr> <tr> <td>  Neutropenie</td> <td>19 %</td> </tr> <tr> <td><b>Vegetarier/Veganer</b></td> <td>20 %</td> </tr> <tr> <td><b>Mangelnde Fleischkost</b></td> <td>99 %</td> </tr> </table>	<b>Tabelle 2:</b> Auswertung pädiatrischer Patienten in einer hämatologischen Schwerpunktpraxis, München <b>Patientenvorstellungen 01.2015-08.2018</b>	3341	<b>Patienten mit der Diagnose Vitamin B12 Mangel</b>	151 (4,5 %)	leichter Mangel	87 %	mittelschwerer Mangel	13 %	<b>In Kombination mit:</b>		Eisenmangel	38 %	Neutropenie	19 %	<b>Vegetarier/Veganer</b>	20 %	<b>Mangelnde Fleischkost</b>	99 %	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Die genannten Publikationen wurden zum Teil bereits über die für den Vorbericht durchgeführte Informationsbeschaffung identifiziert und bewertet. Alle anderen zur Verfügung gestellten Publikationen, auch die im Zuge der mündlichen Erörterung zur Verfügung gestellten Publikationen, wurden auf ihre Relevanz für den Abschlussbericht bewertet. Es ergaben sich keine zusätzlichen relevanten Studien oder Dokumente für die Bewertung (siehe Abschnitt A3.1.2.2.3). Siehe auch Würdigung in Zeile 2).</p>
<b>Tabelle 2:</b> Auswertung pädiatrischer Patienten in einer hämatologischen Schwerpunktpraxis, München <b>Patientenvorstellungen 01.2015-08.2018</b>	3341																			
<b>Patienten mit der Diagnose Vitamin B12 Mangel</b>	151 (4,5 %)																			
leichter Mangel	87 %																			
mittelschwerer Mangel	13 %																			
<b>In Kombination mit:</b>																				
Eisenmangel	38 %																			
Neutropenie	19 %																			
<b>Vegetarier/Veganer</b>	20 %																			
<b>Mangelnde Fleischkost</b>	99 %																			

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
15)	<p>Ein wesentliches Problem des durch Fehlernährung der schwangeren Mutter bedingten Vitamin B 12 Mangels ist die Unkenntnis über die Folgen der Mangelernährung: Bei 104 der Kinder mit Vitamin B12 Mangel konnten wir eine ausführliche Erhebung der Entwicklungs- und Verlaufsdaten durchgeführt werden (Wiederer, Eber et al 2020). 97% der Eltern gaben an, sich nicht über die Besonderheiten und Risiken einer fleischlosen Ernährung für wachsende Organismen informiert zu haben. Die wenigen Eltern mit Hintergrundwissen haben sich durch eigene Recherche informiert. Nur 1 % haben sich ärztlich beraten lassen bevor sie ihre Kinder auf eine fleischlose Ernährung umgestellt haben.</p> <p>Ohne eine frühzeitige Substitution entwickeln viele der betroffenen Neugeborenen im Alter von 4 Monaten leichte bis sehr schwere zerebrale Störungen und Entwicklungsverzögerung.</p>	siehe Würdigung in Zeile 14)
16)	<p>In einem kürzlich von mir erstellten Gutachten zur möglichen Kinds -Fehlbehandlung konnte ich als Ursache einen angeborenen Vitamin-B12-Mangel des mittlerweile vier Monate alten Säuglings infolge eines bekannten mütterlichen Vitamin B12 Mangels feststellen. Bei Geburt des Kindes wurde leider keine Testung von Mutter und Kind durchgeführt, sodass die notwendige weitere Substitution von Mutter und Kind unterblieb. Als klinische Folge entwickelte das Kind eine schwere Entwicklungsstörung mit unstillbarem Schreien, fehlendem Blickkontakt und gestörter Mutter Kind Interaktion.</p>	Hierbei handelt es sich um einen Fallbericht, der nicht den Einschlusskriterien entspricht.

Tabelle 7: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
17)	<p>Die schwere zerebrale Schädigung des Säuglings ist bei zu spät erkanntem Mangel nicht mehr zu heilen. Gemeinsam mit Neuropädiatern veröffentlichten wir als einen der ersten, im folgenden kurz zusammengefassten Fallbericht und den damit verbundenen fatalen Verlauf eines frühen, angeborenen, nicht genetisch bedingten Vitamin B 12 Mangels und wiesen auf die Notwendigkeit einer Untersuchung von Risiko Neugeborenen hin: das ohne Komplikationen geborene Mädchen entwickelte im Alter von 3 Monaten einen leichten Tremor. Im Alter von 4 Monaten sind therapierefraktäre Krampfanfälle dazugekommen. Das Mädchen wurde zu der Zeit vollgestellt. Auffallend im Labor war eine Makrozytose. Daher erfolgte die sofortige Gabe von Vitamin B12 (1 mg i.m.). Nach wenigen Stunden sistierten die Krampfanfälle und das Kind wachte auf. Bei Diagnosestellung war im MRT eine Enzephalopathie mit schwerer globaler cerebraler Atrophie erkennbar. Es folgten keine weiteren Krampfanfälle. Die geistige Behinderung (IQ 60) war aber leider nicht mehr aufzuholen. Bei einem 7 Jahre später durchgeführten MRT zeigten erweiterte Ventrikel, verminderte Myelinisierung und Hypoplasie des Corpus Callosum die weiterbestehende cerebrale Schädigung an. Als Ursache des schweren frühen Vitamin B 12 Mangels haben wir anschließend eine perniziöse Anämie bei der Mutter diagnostiziert (Kohrenke, Eber et al).</p>	siehe Würdigung in Zeile 14)
18)	<p>In Anbetracht der vorstehenden umfangreichen und durch Literatur belegten Stellungnahme gehe ich davon aus, dass bei der Entscheidung des IQWiG wesentliche Erkenntnisse (siehe angehängte Publikationen) nicht berücksichtigt wurden, die u.a. in Zusammenarbeit des Heidelberger Screeninglabor gemeinsam mit den Münchner Kollegen und dem Screeninglabor in Hannover erst relativ kurz veröffentlicht wurden (siehe Maier et al 2023).</p>	siehe Würdigung in Zeile 2)

## A5 Literatur

1. Gramer G, Hoffmann GF. Vitamin-B12-Mangel im Neugeborenen- und Säuglingsalter – Ursachen, Früherkennung, Diagnostik und Vorstellung eines primär oralen Behandlungsschemas. Monatsschr Kinderheilkd 2020; (9). <https://doi.org/10.1007/s00112-020-01008-5>.
2. Chao MM, Illsinger S, Yoshimi A et al. Congenital Transcobalamin II Deficiency: A Rare Entity with a Broad Differential. Klin Padiatr 2017; 229(6): 355-357. <https://doi.org/10.1055/s-0043-120266>.
3. orphanet. Transcobalamin II-Mangel [online]. 2013 [Zugriff: 11.01.2023]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=1729](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=1729).
4. Hawthorne S, Levy HL. Can Newborn Screening for Vitamin B12 Deficiency be Incorporated into All Newborn Screening Programs? J Pediatr 2020; 216(1): 9-11.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.08.061>.
5. Ludwig Boltzmann Institut. Eltern-Kind-Vorsorge neu; Update Teil IX: Empfehlungen aus evidenzbasierten Leitlinien für Screenings von Kindern (0–6 Jahre); Endbericht; LBI-HTA-Projektbericht Nr. 62, Update 2016. [online]. 2016 [Zugriff: 21.12.2022]. URL: [https://eprints.aihta.at/996/5/HTA-Projektbericht\\_Nr.62\\_Update\\_2016.pdf](https://eprints.aihta.at/996/5/HTA-Projektbericht_Nr.62_Update_2016.pdf).
6. Huemer M, Diodato D, Schwahn B et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. J Inherit Metab Dis 2017; 40(1): 21-48. <https://doi.org/10.1007/s10545-016-9991-4>.
7. Huemer M, Kozich V, Rinaldo P et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. J Inherit Metab Dis 2015; 38(6): 1007-1019. <https://doi.org/10.1007/s10545-015-9830-z>.
8. Walter JH, Jahnke N, Remington T. Newborn screening for homocystinuria. Cochrane Database Syst Rev 2015; (10): CD008840. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008840.pub4>.
9. Weber Hoss GR, Sperb-Ludwig F, Schwartz IVD et al. Classical homocystinuria; A common inborn error of metabolism? An epidemiological study based on genetic databases. Mol Genet Genomic Med 2020; 8(6): e1214. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1214>.
10. Kozich V, Sokolova J, Morris AAM et al. Cystathionine beta-synthase deficiency in the E-HOD registry-part I: pyridoxine responsiveness as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis. J Inherit Metab Dis 2021; 44(3): 677-692. <https://doi.org/10.1002/jimd.12338>.

11. orphanet. Homocystinurie, klassische [online]. 2007 [Zugriff: 21.12.2022]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=173](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=173).
12. Schnabel E, Kolker S, Gleich F et al. Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria. *Nutrients* 2023; 15(15). <https://doi.org/10.3390/nu15153355>.
13. orphanet. Homocystinurie ohne Methylmalonazidurie [online]. 2012 [Zugriff: 21.12.2022]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=DE&Expert=622](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=622).
14. Diekman EF, de Koning TJ, Verhoeven-Duif NM et al. Survival and psychomotor development with early betaine treatment in patients with severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *JAMA Neurology* 2014; 71(2): 188-194. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4915>.
15. Forny P, Hörster F, Ballhausen D et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inherit Metab Dis* 2021; 44(3): 566-592. <https://doi.org/10.1002/jimd.12370>.
16. Van Gosen L. Organic acidemias: a methylmalonic and propionic focus. *J Pediatr Nurs* 2008; 23(3): 225-233. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2008.02.004>.
17. orphanet. Propionazidämie [online]. 2014 [Zugriff: 22.12.2022]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=3557](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=3557).
18. orphanet. Methylmalonazidämie ohne Homocystinurie [online]. 2012 [Zugriff: 22.12.2022]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=20854](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=20854).
19. orphanet. Methylmalonazidämie mit Homocystinurie [online]. 2013 [Zugriff: 22.12.2022]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=DE&Expert=26](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=26).
20. orphanet. Methylmalonazidämie, Vitamin B12-sensible [online]. 2012 [Zugriff: 22.12.2022]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=3260](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=3260).
21. orphanet. Methylmalonazidämie, Vitamin B12-resistente, Typ mut0 [online]. 2012 [Zugriff: 22.12.2022]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=20777](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=20777).
22. orphanet. Methylmalonazidämie, Vitamin B12-resistente, Typ mut- [online]. 2012 [Zugriff: 22.12.2022]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=11338](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=11338).
23. orphanet. Methylmalonazidämie, Vitamin B12-resistente [online]. 2012 [Zugriff: 22.12.2022]. URL: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=DE&data\\_id=1263](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=DE&data_id=1263).

24. Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P et al. Newborn Screening for Vitamin B12 Deficiency in Germany - Strategies, Results, and Public Health Implications. *J Pediatr* 2020; 216: 165-172.e4. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.052>.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB); Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 26 SGB V; Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS) [online]. 2022 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8937/2022-10-20\\_Einl-Beratung\\_Vitamin-B12-Mangel-erw-Neugeborenen-Screening\\_Antrag-PatV.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8937/2022-10-20_Einl-Beratung_Vitamin-B12-Mangel-erw-Neugeborenen-Screening_Antrag-PatV.pdf).
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) [online]. 2022 [Zugriff: 07.10.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2848/Kinder-RL\\_2022-04-21\\_iK-2022-06-23.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2848/Kinder-RL_2022-04-21_iK-2022-06-23.pdf).
27. Barends M, Pitt J, Morrissy S et al. Biochemical and molecular characteristics of patients with organic acidurias and urea cycle disorders identified through newborn screening. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1-2): 46-52. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.07.003>.
28. Lund A, Wibrand F, Skogstrand K et al. Danish expanded newborn screening is a successful preventive public health programme. *Dan Med J* 2020; 67(1): A06190341.
29. Wilson C, Kerruish NJ, Wilcken B et al. Diagnosis of disorders of intermediary metabolism in New Zealand before and after expanded newborn screening: 2004-2009. *N Z Med J* 2012; 125(1348): 42-50.
30. Monagle PT, Tauro GP. Long-term follow up of patients with transcobalamin II deficiency. *Arch Dis Child* 1995; 72(3): 237-238. <https://doi.org/10.1136/adc.72.3.237>.
31. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inher Metab Dis* 1998; 21(7): 738-747. <https://doi.org/10.1023/a:1005445132327>.
32. Yap S, O'Donnell KA, O'Neill C et al. Factor V Leiden (Arg506Gln), a confounding genetic risk factor but not mandatory for the occurrence of venous thromboembolism in homozygotes and obligate heterozygotes for cystathionine beta-synthase deficiency. *Thromb Haemost* 1999; 81(4): 502-505.
33. Yap S, Rushe H, Howard PM et al. The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2001; 24(4): 437-447. <https://doi.org/10.1023/a:1010525528842>.

34. Mulvihill A, Yap S, O'Keefe M et al. Ocular findings among patients with late-diagnosed or poorly controlled homocystinuria compared with a screened, well-controlled population. *Journal of Aapos: American Association for Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2001; 5(5): 311-315. <https://doi.org/10.1067/mpa.2001.118219>.
35. Mulvihill A, O'Keefe M, Yap S et al. Ocular axial length in homocystinuria patients with and without ocular changes: effects of early treatment and biochemical control. *Journal of Aapos: American Association for Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2004; 8(3): 254-258. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2004.01.010>.
36. Purcell O, Coughlan A, Grant T et al. Growth Patterns in the Irish Pyridoxine Nonresponsive Homocystinuria Population and the Influence of Metabolic Control and Protein Intake. *J Nutr Metab* 2017; 2017: 8570469. <https://doi.org/10.1155/2017/8570469>.
37. Walter JH, Wraith JE, White FJ et al. Strategies for the treatment of cystathionine beta-synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. *Eur J Pediatr* 1998; 157 Suppl 2: S71-76. <https://doi.org/10.1007/pl00014308>.
38. Strauss KA, Morton DH, Puffenberger EG et al. Prevention of brain disease from severe 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Mol Genet Metab* 2007; 91(2): 165-175. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.02.012>.
39. Yverneau M, Leroux S, Imbard A et al. Influence of early identification and therapy on long-term outcomes in early-onset MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2022; 45(4): 848-861. <https://doi.org/10.1002/jimd.12504>.
40. Liu Y, Chen Z, Dong H et al. Analysis of the relationship between phenotypes and genotypes in 60 Chinese patients with propionic acidemia: a fourteen-year experience at a tertiary hospital. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 135. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02271-3>.
41. Haijes HA, Molema F, Langeveld M et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *J Inherit Metab Dis* 2020; 43(3): 424-437. <https://doi.org/10.1002/jimd.12193>.
42. Ahrens-Nicklas RC, Whitaker AM, Kaplan P et al. Efficacy of early treatment in patients with cobalamin C disease identified by newborn screening: a 16-year experience. *Genet Med* 2017; 19(8): 926-935. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.214>.
43. Bourque DK, Mellin-Sanchez LE, Bullivant G et al. Outcomes of patients with cobalamin C deficiency: A single center experience. *Jimd Reports* 2021; 57(1): 102-114. <https://doi.org/10.1002/jimd2.12179>.

44. Gizicki R, Robert MC, Gomez-Lopez L et al. Long-term visual outcome of methylmalonic aciduria and homocystinuria, cobalamin C type. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 381-386. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.08.034>.
45. He R, Mo R, Shen M et al. Variable phenotypes and outcomes associated with the MMACHC c.609G>A homologous mutation: long term follow-up in a large cohort of cases. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(1): 200. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01485-7>.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 21.09.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
47. Wang C, Li D, Cai F et al. Mutation spectrum of MMACHC in Chinese pediatric patients with cobalamin C disease: A case series and literature review. *Eur J Med Genet* 2019; 62(10): 103713. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103713>.
48. Karaceper MD, Chakraborty P, Coyle D et al. The health system impact of false positive newborn screening results for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency; a cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 12. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0391-5>.
49. Mutze U, Mengler K, Boy N et al. How longitudinal observational studies can guide screening strategy for rare diseases. *J Inherit Metab Dis* 2022; 45(5): 889-901. <https://doi.org/10.1002/jimd.12508>.
50. Panpharma. Fachinformation VITAMIN B12 PANPHARMA, 1000 µg/ml Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 15.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
51. Schilling FH, Spix C, Berthold F et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 2002; 346(14): 1047-1053. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012277>.
52. APS. Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen in der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin [online]. 2023 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://aps-med.de/>.
53. ASIM. Arbeitsgemeinschaft für angeborene Stoffwechselstörungen in der Inneren Medizin [online]. 2023 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://www.asim-med.de/>.
54. Maier EM, Mütze U, Janzen N et al. Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples. *J Inherit Metab Dis* 2023. <https://doi.org/10.1002/jimd.12671>.
55. Mutze U, Walter M, Keller M et al. Health Outcomes of Infants with Vitamin B12 Deficiency Identified by Newborn Screening and Early Treated. *J Pediatr* 2021; 235: 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.02.009>.

56. Reischl-Hajiabadi A, Schnabel E, Gleich F et al. Clinical outcomes and survival of individuals with methylmalonic acidemia, propionic acidemia, classic homocystinuria, and remethylation disorders identified through newborn screening. medRxiv 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.09.15.23295546>.
57. Deutsches Register Klinischer Studien. Evaluation einer Erweiterung des Neugeborenen Screenings um 28 zusätzliche Zielkrankheiten; NGS2025 [online]. 2021 [Zugriff: 09.11.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00025324>.
58. Deutsches Register Klinischer Studien. Langzeit-Entwicklung von Patienten mit angeborenen Störungen des Intermediärstoffwechsels nach Diagnosestellung im erweiterten Neugeborenen Screening; NGS2020/ NGS2025 [online]. 2022 [Zugriff: 03.11.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00013329>.
59. Mütze U, Syrbe S, Kölker S. Vitamin B12-Mangel im ersten Lebensjahr. In: ESPED Jahresbericht 2022. Mainz: Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz; 2022. S. 26-29.
60. Bordugo A, Salvetti E, Rodella G et al. Assessing Gut Microbiota in an Infant with Congenital Propionic Acidemia before and after Probiotic Supplementation. Microorganisms 2021; 9(12). <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122599>.
61. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
62. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
63. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. 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. <https://doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
64. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
65. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. Biostatistics 2001; 2(3): 249-260. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/2.3.249>.
66. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. Ann Intern Med 2003; 138(1): 40-44. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00010>.

67. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
68. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
69. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
70. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W 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.
71. 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. <https://doi.org/10.1002/sim.6383>.
72. Leemis LM, Trivedi KS. A Comparison of Approximate Interval Estimators for the Bernoulli Parameter. *The American Statistician* 1996; 50(1): 63-68. <https://doi.org/10.1080/00031305.1996.10473544>.
73. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.02.022>.
74. 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; author reply 1332-1333. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.06.011>.
75. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-62, 62-54. <https://doi.org/10.3414/ME09-01-0001>.
76. Hotelling H. The Generalization of Student's Ratio. *The Annals of Mathematical Statistics* 1931; 2(3): 360-378, 319.
77. Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates; *Methods Research Report* : 13(14)-EHC084-EF [online]. 2013 [Zugriff: 28.12.2022]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24404633>.
78. Jiang YZ, Zhou GP, Wu SS et al. Safety and efficacy of liver transplantation for methylmalonic acidemia: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev* 2021; 35(1): 100592. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2020.100592>.

79. Zhou GP, Jiang YZ, Wu SS et al. Liver Transplantation for Propionic Acidemia: Evidence From a Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation* 2021; 105(10): 2272-2282. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003501>.
80. 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 [online]. 2016 [Zugriff: 15.06.2023]. URL: <http://www.ihe.ca/advanced-search/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>.
81. Hörster F, Kölker S, Loeber JG et al. Newborn Screening Programmes in Europe, Arguments and Efforts Regarding Harmonisation; Focus on Organic Acidurias. *JIMD Rep* 2017; 32: 105-115. [https://doi.org/10.1007/8904\\_2016\\_537](https://doi.org/10.1007/8904_2016_537).
82. Yap S, Boers GH, Wilcken B et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically; a multicenter observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(12): 2080-2085. <https://doi.org/10.1161/hq1201.100225>.
83. Europäische Kommission. Delegierte Verordnung (EU) 2016/127 der Kommission vom 25. September 2015 zur Ergänzung der Verordnung (EU) Nr. 609/2013 des Europäischen Parlaments und des Rates im Hinblick auf die besonderen Zusammensetzungs- und Informationsanforderungen für Säuglingsanfangsnahrung und Folgenahrung und hinsichtlich der Informationen, die bezüglich der Ernährung von Säuglingen und Kleinkindern bereitzustellen sind [online]. 2016 [Zugriff: 14.12.2023]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0127>.
84. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenencreening (ENS); Berichtsplan [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/s22-02\\_ens-auf-vitamin-b12-mangel-und-weitere-erkrankungen\\_berichtsplan\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/s22-02_ens-auf-vitamin-b12-mangel-und-weitere-erkrankungen_berichtsplan_v1-0.pdf).
85. Al-Dewik N, Ali A, Mahmoud Y et al. Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population. *J Inher Metab Dis* 2019; 42(5): 818-830. <https://doi.org/10.1002/jimd.12099>.
86. Wong SS, 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.

87. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Institute of Health Economics. Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosiemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease and severe combined immunodeficiency [online]. 2016 [Zugriff: 15.06.2023]. URL: <http://www.ihe.ca/advanced-search/newborn-blood-spot-screening-for-galactosemia-tyrosiemia-type-i-homocystinuria-sickle-cell-anemia-sickle-cell-beta-thalassemia-sickle-cell-hemoglobin-c-disease-and-severe-combined-immunodeficiency>.
2. Jiang YZ, Zhou GP, Wu SS et al. Safety and efficacy of liver transplantation for methylmalonic acidemia: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev* 2021; 35(1): 100592. <https://dx.doi.org/10.1016/j.trre.2020.100592>.
3. Zhou GP, Jiang YZ, Wu SS et al. Liver Transplantation for Propionic Acidemia: Evidence From a Systematic Review and Meta-analysis. *Transplantation* 2021; 105(10): 2272-2282. <https://dx.doi.org/10.1097/tp.0000000000003501>.

### A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

#### A6.2.1 vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

##### Nicht INS1

1. Al-Dewik N, Ali A, Mahmoud Y et al. Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(5): 818-830. <https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12099>.
2. Almannai M, Marom R, Divin K et al. Milder clinical and biochemical phenotypes associated with the c.482G>A (p.Arg161Gln) pathogenic variant in cobalamin C disease: Implications for management and screening. *Mol Genet Metab* 2017; 122(1-2): 60-66. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.06.011>.
3. Almuqbil MA, Waisbren SE, Levy HL et al. Revising the Psychiatric Phenotype of Homocystinuria. *Genet Med* 2019; 21(8): 1827-1831. <https://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0419-4>.
4. Bourque DK, Mellin-Sanchez LE, Bullivant G et al. Outcomes of patients with cobalamin C deficiency: A single center experience. *Jimd Reports* 2021; 57(1): 102-114. <https://dx.doi.org/10.1002/jimd2.12179>.
5. Chu TH, Chien YH, Lin HY et al. Methylmalonic acidemia/propionic acidemia - the biochemical presentation and comparing the outcome between liver transplantation versus non-liver transplantation groups. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 73. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-1045-1>.

6. Ehrenberg S, Walsh Vockley C, Heiman P et al. Natural history of propionic acidemia in the Amish population. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2022; 33: 100936.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2022.100936>.
7. Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016; 39(3): 341-353.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9907-8>.
8. Mudd SH, Skovby F, Levy HL et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37(1): 1-31.
9. Nogueira C, Marcao A, Rocha H et al. Molecular picture of cobalamin C/D defects before and after newborn screening era. *J Med Screen* 2017; 24(1): 6-11.  
<https://dx.doi.org/10.1177/0969141316641149>.
10. Ricci D, Martinelli D, Ferrantini G et al. Early neurodevelopmental characterization in children with cobalamin C/defect. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43(2): 367-374.  
<https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12171>.
11. Scott Schwoerer J, Clowes Candadai S, Held PK. Long-term outcomes in Amish patients diagnosed with propionic acidemia. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* 2018; 16: 36-38. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.05.004>.
12. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21(7): 738-747.  
<https://dx.doi.org/10.1023/a:1005445132327>.
13. Yap S, Rushe H, Howard PM et al. The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24(4): 437-447.  
<https://dx.doi.org/10.1023/a:1010525528842>.

## **Nicht INS2**

1. Balakrishnan U, Chandrasekaran A, Amboiram P et al. Outcome of Inherited Metabolic Disorders Presenting in the Neonatal Period. *Indian J Pediatr* 2021; 88(5): 455-462.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s12098-020-03522-6>.
2. Haijes HA, Molema F, Langeveld M et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *J Inherit Metab Dis* 2020; 43(3): 424-437. <https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12193>.
3. Kang L, Liu Y, Shen M et al. A study on a cohort of 301 Chinese patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43(3): 409-423.  
<https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12183>.

4. Lund AM, Wibrand F, Skogstrand K et al. Use of molecular genetic analyses in danish routine newborn screening. *International Journal of Neonatal Screening* 2021; 7(3): 50. <https://dx.doi.org/10.3390/ijns7030050>.

5. Wilcken B, Smith A, Gaha TJ et al. Screening for metabolic diseases in New South Wales. *Med J Aust* 1973; 1(23): 1129-1133. <https://dx.doi.org/10.5694/j.1326-5377.1973.tb110981.x>.

### **Nicht INS3**

1. Baertling F, Mayatepek E, Thimm E et al. Malonic aciduria: long-term follow-up of new patients detected by newborn screening. *Eur J Pediatr* 2014; 173(12): 1719-1722. <https://dx.doi.org/10.1007/s00431-014-2421-4>.

2. Bonham JR. Expanded newborn screening - Progress into practice. *Clin Biochem* 2014; 47(9): 697-698. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.05.013>.

3. Chien YH, Chiang SC, Huang A et al. Spectrum of hypermethioninemia in neonatal screening. *Early Hum Dev* 2005; 81(6): 529-533. <https://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2004.11.005>.

4. Estrella J, Wilcken B, Carpenter K et al. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(6): 881-887. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-014-9727-2>.

5. Held PK, Singh E, Scott Schwoerer J. Screening for Methylmalonic and Propionic Acidemia: Clinical Outcomes and Follow-Up Recommendations. *International Journal of Neonatal Screening* 2022; 8(1). <https://dx.doi.org/10.3390/ijns8010013>.

6. Jian M, Wang X, Sui Y et al. A pilot study of assessing whole genome sequencing in newborn screening in unselected children in China. *Clinical and Translational Medicine* 2022; 12(6): e843. <https://dx.doi.org/10.1002/ctm2.843>.

7. Ling S, Wu S, Shuai R et al. The Follow-Up of Chinese Patients in cbIC Type Methylmalonic Acidemia Identified Through Expanded Newborn Screening. *Frontiers in Genetics* 2022; 13: 805599. <https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2022.805599>.

8. Machill G. [Results of screening studies for phenylketonuria, maple syrup disease and homocystinuria using Guthrie's test]. *Kinderarztl Prax* 1973; 41(5): 205-209.

9. Martin-Rivada A, Cambra Conejero A, Martin-Hernandez E et al. Newborn screening for propionic, methylmalonic acidemia and vitamin B12 deficiency. Analysis of 588,793 newborns. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2022; 35(10): 1223-1231. <https://dx.doi.org/10.1515/jpem-2022-0340>.

10. Mutze U, Walter M, Keller M et al. Health Outcomes of Infants with Vitamin B12 Deficiency Identified by Newborn Screening and Early Treated. *J Pediatr* 2021; 235: 42-48. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.02.009>.
11. Niu DM, Chien YH, Chiang CC et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inher Metab Dis* 2010; 33(Suppl 2): S295-305. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-010-9129-z>.
12. Roscher AA, Olgemoller B. Newborn screening for inborn errors of metabolism with tandem spectrometry in Bavaria, Germany. *LaboratoriumsMedizin* 2004; 28(6): 521-524. <https://dx.doi.org/10.1515/LabMed.2004.069>.
13. Sarafoglou K, Rodgers J, Hietala A et al. Expanded newborn screening for detection of vitamin B12 deficiency. *JAMA* 2011; 305(12): 1198-1200. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.310>.
14. Tada K, Tateda H, Arashima S et al. Follow-up study of a nation-wide neonatal metabolic screening program in Japan. A collaborative study group of neonatal screening for inborn errors of metabolism in Japan. *Eur J Pediatr* 1984; 142(3): 204-207. <https://dx.doi.org/10.1007/bf00442450>.
15. Wada Y, Nakajima H, Irie M. Newborn mass screening in Japan - 1984. *Jpn J Hum Genet* 1984; 29(3): 277-286.
16. Weiss KJ, Roschinger W, Blessing H et al. Diagnostic Challenges Using a 2-Tier Strategy for Methylmalonic Acidurias: Data from 1.2 Million Dried Blood Spots. *Ann Nutr Metab* 2020; 76(4): 268-276. <https://dx.doi.org/10.1159/000508838>.
17. Yoon HR, Lee KR, Kim H et al. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: two year experience in South Korea. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34 Suppl 3: 115-120.

#### **Nicht INS4**

1. Al-Dirbashi OY, Jacob M, Al-Hassnan Z et al. Diagnosis of methylmalonic acidemia from dried blood spots by HPLC and intramolecular-excimer fluorescence derivatization. *Clin Chem* 2005; 51(1): 235-237. <https://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2004.040022>.
2. Padilla CD, Therrell BL, Alcausin MMLB et al. Successful Implementation of Expanded Newborn Screening in the Philippines Using Tandem Mass Spectrometry. *International Journal of Neonatal Screening* 2022; 8(1): 8. <https://dx.doi.org/10.3390/ijns8010008>.
3. Tangeraas T, Saeves I, Klingenberg C et al. Performance of expanded newborn screening in Norway supported by post-analytical bioinformatics tools and rapid second-tier DNA analyses. *International Journal of Neonatal Screening* 2020; 6(3): 51. <https://dx.doi.org/10.3390/ijns6030051>.

## Nicht INSS

1. Anonymous. Newborn screening. *Am Fam Physician* 1994; 50(2): 354-358.
2. Carter RA. The value of screening in paediatrics. *J R Coll Physicians Lond* 1976; 10(2): 153-160.
3. Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM et al. Methylmalonic propionic aciduria. *American Journal of Medical Genetics - Seminars in Medical Genetics* 2006; 142 C(2): 104-112. <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.30090>.
4. Dionisi-Vici C, Deodato F, Roschinger W et al. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: Long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29(2-3): 383-389. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-006-0278-z>.
5. Forny P, Horster F, Baumgartner MR et al. How guideline development has informed clinical research for organic acidurias (et vice versa). 2023. <https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12586>.
6. Gitzelmann R. [Newborn infant screening program in Switzerland]. *Bull Schweiz Akad Med Wiss* 1972; 28(5): 294-301.
7. Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P et al. High incidence of maternal vitamin B12 deficiency detected by newborn screening: first results from a study for the evaluation of 26 additional target disorders for the German newborn screening panel. *World J Pediatr* 2018; 14(5): 470-481. <https://dx.doi.org/10.1007/s12519-018-0159-1>.
8. Gramer G, Hoffmann GF. Early recognition of vitamin B12 deficiency in newborn screening. [German]. *Monatsschr Kinderheilkd* 2018; 166(2): 152-153. <https://dx.doi.org/10.1007/s00112-017-0425-7>.
9. Gramer G, Hoffmann GF. Vitamin B12 deficiency in newborns and infants-Causes, early detection, diagnostics and presentation of a primary oral treatment scheme. [German]. *Monatsschr Kinderheilkd* 2020. <https://dx.doi.org/10.1007/s00112-020-01008-5>.
10. Gramer G, Hoffmann GF. Vitamin B12 Deficiency in Newborns and their Mothers-Novel Approaches to Early Detection, Treatment and Prevention of a Global Health Issue. *Current Medical Science* 2020; 40(5): 801-809. <https://dx.doi.org/10.1007/s11596-020-2260-7>.
11. Grunert SC, Mullerleile S, de Silva L et al. Propionic acidemia: neonatal versus selective metabolic screening. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(1): 41-49. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-011-9419-0>.
12. Grunert SC, Mullerleile S, De Silva L et al. Propionic acidemia: clinical course and outcome in 55 pediatric and adolescent patients. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 6. <https://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-8-6>.

13. Guha DK, Guha R, Vij A. Principles of neonatal screening. *Perinatology* 2004; 6(3): 141-162.
14. Hoffman GL, Laessig RH. Screening Newborns for Congenital Disorders. *Wis Med J* 2003; 102(6): 45-50.
15. Huemer M, Diodato D, Martinelli D et al. Phenotype, treatment practice and outcome in the cobalamin-dependent remethylation disorders and MTHFR deficiency: Data from the E-HOD registry. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(2): 333-352.  
<https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12041>.
16. Jones PM, Bennett MJ. The changing face of newborn screening: Diagnosis of inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2002; 324(1-2): 121-128.  
<https://dx.doi.org/10.1016/s0009-8981%2802%2900238-3>.
17. Landau YE, Lichter-Konecki U, Levy HL. Genomics in newborn screening. *J Pediatr* 2014; 164(1): 14-19. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.028>.
18. Landau YE, Waisbren SE, Chan LMA et al. Long-term outcome of expanded newborn screening at Boston children's hospital: benefits and challenges in defining true disease. *J Inherit Metab Dis* 2017; 40(2): 209-218. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-016-0004-4>.
19. Strauss KA, Puffenberger EG. Genetics, medicine, and the plain people. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009; 10: 513-536. <https://dx.doi.org/10.1146/annurev-genom-082908-150040>.
20. Tocan V, Ohkubo K, Higashi K et al. Reappraising newborn screening for cobalamin C disorder. *Pediatr Neonatol* 2018; 59(4): 415-417.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2017.11.002>.
21. Waisbren SE, Read CY, Ampola M et al. Newborn screening compared to clinical identification of biochemical genetic disorders. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25(7): 599-600.  
<https://dx.doi.org/10.1023/a:1022003726224>.
22. Yamaguchi S. Newborn screening in Japan: restructuring for the new era. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37(12 Suppl): 13-15.

#### **Nicht INS6**

1. Yu Y, Ling S, Shuai R et al. Clinical features and outcomes of patients with cblC type methylmalonic acidemia carrying gene c.609G>A mutation. *Zhejiang da Xue Xue Bao Yi Xue Ban/Journal of Zhejiang University Medical Sciences* 2021; 50(4): 436-443.  
<https://dx.doi.org/10.3724/zdxbyxb-2021-0276>.

#### **Nicht INS7**

1. Verma IC, Bijarnia S, Puri RD. Screening for inborn errors of metabolism. *Journal of Neonatology* 2005; 19(2): 107-116.

## A6.2.2 vergleichende Interventionsstudien zu Therapiebeginn

### Nicht INT1

1. Almuqbil MA, Waisbren SE, Levy HL et al. Revising the Psychiatric Phenotype of Homocystinuria. *Genet Med* 2019; 21(8): 1827-1831. <https://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0419-4>.
2. Berg RL, Shaw GR. Laboratory evaluation for vitamin B12 deficiency: the case for cascade testing. *Clin Med Res* 2013; 11(1): 7-15. <https://dx.doi.org/10.3121/cmr.2012.1112>.
3. Choudhry VP, Ghai OP, Saraya AK. Hemopoietic nutrients in anemia of infancy and childhood with suggestive vitamin B12 and folic acid deficiency. *Indian Pediatr* 1973; 10(7): 435-442.
4. Di Minno G, Margaglione M, Cirillo F et al. In vivo platelet activation in homozygous cystathionine beta-synthase deficiency: a probucol-sensitive phenomenon. *Trans Assoc Am Physicians* 1992; 105: 149-156.
5. Hages M, Pietrzik K. [Assessment of the folate supply in children with regard to cobalamin and iron maintenance. 3: Modification of the supply status by various diseases]. *Int J Vitam Nutr Res* 1985; 55(3): 287-294.
6. Healton EB, Savage DG, Brust JC et al. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991; 70(4): 229-245. <https://dx.doi.org/10.1097/00005792-199107000-00001>.
7. Ito M, Kawato M, Yonahara Y. Clinical and laboratory studies of 22 patients with megaloblastic anemia. *Keio J Med* 1973; 22(2): 59-75. <https://dx.doi.org/10.2302/kjm.22.59>.
8. Jain KK, Malhotra HS, Garg RK et al. Prevalence of MR imaging abnormalities in vitamin B12 deficiency patients presenting with clinical features of subacute combined degeneration of the spinal cord. *J Neurol Sci* 2014; 342(1-2): 162-166. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.020>.
9. Jain P, Gaiha M, Ahuja P. Evaluation of therapeutic response with micro dose of vitamin B12 and folic acid in patients of dimorphic anaemia. *J Assoc Physicians India* 1984; 32(4): 327-329.
10. Kalita J, Chandra S, Bhoi SK et al. Clinical, nerve conduction and nerve biopsy study in vitamin B12 deficiency neurological syndrome with a short-term follow-up. *Nutr Neurosci* 2014; 17(4): 156-163. <https://dx.doi.org/10.1179/1476830513y.0000000073>.
11. Kanaghinis T, Papayannis A, Ikkos D et al. Comparison of histamine and carbachol effect of vitamin B12 absorption in man. *Am J Dig Dis* 1968; 13(11): 952-958. <https://dx.doi.org/10.1007/bf02232918>.

12. Kang L, Liu Y, Shen M et al. A study on a cohort of 301 Chinese patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43(3): 409-423.  
<https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12183>.
13. Karimzadeh P, Jafari N, Alai M et al. Homocystinuria: Diagnosis and Neuroimaging Findings of Iranian Pediatric patients. *Iranian Journal of Child Neurology* 2015; 9(1): 94-98.
14. Kaur M, Kabra M, Das GP et al. Clinical and biochemical studies in homocystinuria. *Indian Pediatr* 1995; 32(10): 1067-1075.
15. Marelli C, Fouilhoux A, Benoist JF et al. Very long-term outcomes in 23 patients with cblA type methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 2022; 45(5): 937-951.  
<https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12525>.
16. Marelli C, Lavigne C, Stepien KM et al. Clinical and molecular characterization of adult patients with late-onset MTHFR deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2021; 44(3): 777-786.  
<https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12323>.
17. Nicolaides P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Arch Dis Child* 1998; 78(6): 508-512. <https://dx.doi.org/10.1136/adc.78.6.508>.
18. Pereira AC, Lourenco DM, Maffei FH et al. A transcobalamin gene polymorphism and the risk of venous thrombosis. The BRATROS (Brazilian Thrombosis Study). *Thromb Res* 2007; 119(2): 183-188. <https://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2006.01.008>.
19. Puri V, Chaudhry N, Goel S et al. Vitamin B12 deficiency: a clinical and electrophysiological profile. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005; 45(5): 273-284.
20. van't Hoff W, McKiernan PJ, Surtees RA et al. Liver transplantation for methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1999; 158 Suppl 2: S70-74. <https://dx.doi.org/10.1007/pl00014326>.
21. Waisbren SE, Read CY, Ampola M et al. Newborn screening compared to clinical identification of biochemical genetic disorders. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25(7): 599-600.  
<https://dx.doi.org/10.1023/a:1022003726224>.
22. Xu L, Wei F, Feng J et al. Characteristics and outcomes of glomerulonephritis with membranoproliferative pattern in children. *Translational Pediatrics* 2021; 10(11): 2985-2996.  
<https://dx.doi.org/10.21037/tp-21-286>.

## **Nicht INT2**

1. Baumgartner D, Scholl-Burgi S, Sass JO et al. Prolonged QTc intervals and decreased left ventricular contractility in patients with propionic acidemia. *J Pediatr* 2007; 150(2): 192-7, 197.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.11.043>.
2. Hampe MH, Panaskar SN, Yadav AA et al. Gas chromatography/mass spectrometry-based urine metabolome study in children for inborn errors of metabolism: An Indian experience. *Clin Biochem* 2017; 50(3): 121-126. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.10.015>.

3. Kor D, Seker-Yilmaz B, Bulut FD et al. Clinical features of 27 Turkish Propionic acidemia patients with 12 novel mutations. *Turk J Pediatr* 2019; 61(3): 330-336.

<https://dx.doi.org/10.24953/turkiped.2019.03.003>.

4. Rosenblatt DS, Cooper BA, Schmutz SM et al. Prenatal vitamin B12 therapy of a fetus with methylcobalamin deficiency (cobalamin E disease). *Lancet* 1985; 1(8438): 1127-1129.

[https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92433-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92433-x).

5. Zass R, Leupold D, Fernandez MA et al. Evaluation of prenatal treatment in newborns with cobalamin-responsive methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18(1): 100-101.

<https://dx.doi.org/10.1007/bf00711393>.

### **Nicht INT3**

1. AlGhamdi A, Alrifai MT, Al Hammad AI et al. Epilepsy in Propionic Acidemia: Case Series of 14 Saudi Patients. *J Child Neurol* 2018; 33(11): 713-717.

<https://dx.doi.org/10.1177/0883073818786157>.

2. Allen J, Power B, Abedin A et al. Plasma methionine concentrations and incidence of hypermethioninemic encephalopathy during infancy in a large cohort of 36 patients with classical homocystinuria in the Republic of Ireland. *Jimd Reports* 2019; 47(1): 41-46.

<https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12029>.

3. Almannai M, Marom R, Divin K et al. Milder clinical and biochemical phenotypes associated with the c.482G>A (p.Arg161Gln) pathogenic variant in cobalamin C disease: Implications for management and screening. *Mol Genet Metab* 2017; 122(1-2): 60-66.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.06.011>.

4. Altay C, Cetin M. Vitamin B12 absorption test and oral treatment in 14 children with selective vitamin B12 malabsorption. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16(2): 159-163.

<https://dx.doi.org/10.1080/088800199277489>.

5. Andersson HC, Marble M, Shapira E. Long-term outcome in treated combined methylmalonic acidemia and homocystinemia. *Genet Med* 1999; 1(4): 146-150.

<https://dx.doi.org/10.1097/00125817-199905000-00006>.

6. Bahadir A, Reis PG, Erduran E. Oral vitamin B12 treatment is effective for children with nutritional vitamin B12 deficiency. *J Paediatr Child Health* 2014; 50(9): 721-725.

<https://dx.doi.org/10.1111/jpc.12652>.

7. Brassier A, Krug P, Lacaille F et al. Long-term outcome of methylmalonic aciduria after kidney, liver, or combined liver-kidney transplantation: The French experience. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43(2): 234-243. <https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12174>.

8. Brooks BP, Thompson AH, Sloan JL et al. Ophthalmic Manifestations and Long-Term Visual Outcomes in Patients with Cobalamin C Deficiency. *Ophthalmology* 2016; 123(3): 571-582.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.041>.

9. Chen Z, Dong H, Liu Y et al. Late-onset cblC deficiency around puberty: a retrospective study of the clinical characteristics, diagnosis, and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 330. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02471-x>.
10. Demir N, Dogan M, Koc A et al. Dermatological findings of vitamin B12 deficiency and resolving time of these symptoms. *Cutan Ocul Toxicol* 2014; 33(1): 70-73. <https://dx.doi.org/10.3109/15569527.2013.861477>.
11. Gerth C, Morel CF, Feigenbaum A et al. Ocular phenotype in patients with methylmalonic aciduria and homocystinuria, cobalamin C type. *Journal of Aapos: American Association for Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2008; 12(6): 591-596. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jaapos.2008.06.008>.
12. Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr* 1992; 121(5 Pt 1): 710-714. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81897-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81897-9).
13. Han B, Cao Z, Tian L et al. Clinical presentation, gene analysis and outcomes in young patients with early-treated combined methylmalonic acidemia and homocysteinemia (cblC type) in Shandong province, China. *Brain Dev* 2016; 38(5): 491-497. <https://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2015.10.016>.
14. He R, Zhang H, Kang L et al. Analysis of 70 patients with hydrocephalus due to cobalamin C deficiency. *Neurology* 2020; 95(23): e3129-e3137. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000010912>.
15. Honzik T, Adamovicova M, Smolka V et al. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency--what have we learned? *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14(6): 488-495. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.12.003>.
16. Horster F, Baumgartner MR, Viardot C et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007; 62(2): 225-230. <https://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e3180a0325f>.
17. Kayler LK, Merion RM, Lee S et al. Long-term survival after liver transplantation in children with metabolic disorders. *Pediatr Transplant* 2002; 6(4): 295-300. <https://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3046.2002.02009.x>.
18. Koc A, Cengiz M, Ozdemir ZC et al. Paraoxonase and arylesterase activities in children with iron deficiency anemia and vitamin B12 deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29(4): 345-353. <https://dx.doi.org/10.3109/08880018.2011.645185>.

19. Kozich V, Sokolova J, Morris AAM et al. Cystathionine beta-synthase deficiency in the E-HOD registry-part I: pyridoxine responsiveness as a determinant of biochemical and clinical phenotype at diagnosis. *J Inher Metab Dis* 2021; 44(3): 677-692.  
<https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12338>.
20. Li QL, Song WQ, Peng XX et al. Clinical characteristics of hemolytic uremic syndrome secondary to cobalamin C disorder in Chinese children. *World J Pediatr* 2015; 11(3): 276-280.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s12519-015-0032-4>.
21. Liang L, Shuai R, Yu Y et al. A rare mutation c.1663G > A (p.A555T) in the MMUT gene associated with mild clinical and biochemical phenotypes of methylmalonic acidemia in 30 Chinese patients. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 22. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-020-01632-0>.
22. Lin NC, Tsai HL, Chen CY et al. Safety and long-term outcomes of early liver transplantation for pediatric methylmalonic acidemia patients. *Pediatr Transplant* 2022; 26(4): e14228. <https://dx.doi.org/10.1111/ptr.14228>.
23. Ling S, Wu S, Shuai R et al. The Follow-Up of Chinese Patients in cb1C Type Methylmalonic Acidemia Identified Through Expanded Newborn Screening. *Frontiers in Genetics* 2022; 13: 805599. <https://dx.doi.org/10.3389/fgene.2022.805599>.
24. McCrory NM, Edick MJ, Ahmad A et al. Comparison of Methods of Initial Ascertainment in 58 Cases of Propionic Acidemia Enrolled in the Inborn Errors of Metabolism Information System Reveals Significant Differences in Time to Evaluation and Symptoms at Presentation. *J Pediatr* 2017; 180: 200-205.e8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.050>.
25. Meena MK, Sharma S, Bhasin H et al. Vitamin B12 Deficiency in Children With Infantile Spasms: A Case-Control Study. *J Child Neurol* 2018; 33(12): 767-771.  
<https://dx.doi.org/10.1177/0883073818787062>.
26. Molema F, Gleich F, Burgard P et al. Decreased plasma l-arginine levels in organic acidurias (MMA and PA) and decreased plasma branched-chain amino acid levels in urea cycle disorders as a potential cause of growth retardation: Options for treatment. *Mol Genet Metab* 2019; 126(4): 397-405. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.02.003>.
27. Molema F, Haijes HA, Janssen MC et al. High protein prescription in methylmalonic and propionic acidemia patients and its negative association with long-term outcome. *Clin Nutr* 2021; 40(5): 3622-3630. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2020.12.027>.
28. Niemi AK, Kim IK, Krueger CE et al. Treatment of methylmalonic acidemia by liver or combined liver-kidney transplantation. *J Pediatr* 2015; 166(6): 1455-61.e1.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.051>.

29. Noone D, Riedl M, Atkison P et al. Kidney disease and organ transplantation in methylmalonic acidemia. *Pediatr Transplant* 2019; 23(4): e13407. <https://dx.doi.org/10.1111/petr.13407>.
30. Oladipo O, Rosenblatt DS, Watkins D et al. Cobalamin F disease detected by newborn screening and follow-up on a 14-year-old patient. *Pediatrics* 2011; 128(6): e1636-1640. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-3518>.
31. Ozer I, Ozcetin M, Karaer H et al. Retrospective approach to methylenetetrahydrofolate reductase mutations in children. *Pediatr Neurol* 2011; 45(1): 34-38. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.01.019>.
32. Rafique M. Propionic acidemia: demographic characteristics and complications. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 26(5-6): 497-501. <https://dx.doi.org/10.1515/jpem-2013-0031>.
33. Romano S, Valayannopoulos V, Touati G et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr* 2010; 156(1): 128-134. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.002>.
34. Stanescu S, Belanger-Quintana A, Fernandez-Felix BM et al. Long-term follow-up with filter paper samples in patients with propionic acidemia. *Jimd Reports* 2021; 57(1): 44-51. <https://dx.doi.org/10.1002/jimd2.12166>.
35. Tu W, He J, Dai F et al. Impact of inborn errors of metabolism on admission in a neonatal intensive care unit--a prospective cohort study. *Indian J Pediatr* 2012; 79(4): 494-500. <https://dx.doi.org/10.1007/s12098-011-0464-3>.
36. van der Meer SB, Poggi F, Spada M et al. Clinical outcome of long-term management of patients with vitamin B12-unresponsive methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1994; 125(6 Pt 1): 903-908. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82005-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82005-0).
37. van der Meer SB, Poggi F, Spada M et al. Clinical outcome and long-term management of 17 patients with propionic acidemia. *Eur J Pediatr* 1996; 155(3): 205-210. <https://dx.doi.org/10.1007/bf01953939>.
38. Van Hove JL, Van Damme-Lombaerts R, Grunewald S et al. Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy. *Am J Med Genet* 2002; 111(2): 195-201. <https://dx.doi.org/10.1002/ajmg.10499>.
39. Wajner M, Coelho Dde M, Ingrassia R et al. Selective screening for organic acidemias by urine organic acid GC-MS analysis in Brazil: fifteen-year experience. *Clin Chim Acta* 2009; 400(1-2): 77-81. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2008.10.007>.

40. Whitaker AM, Thomas NH, Krivitzky LS et al. Neuropsychological implications of Cobalamin C (CblC) disease in Hispanic children detected through newborn screening. *Applied Neuropsychology Child* 2018; 7(2): 143-149.  
<https://dx.doi.org/10.1080/21622965.2016.1270211>.

41. Zengin E, Sarper N, Caki Kilic S. Clinical manifestations of infants with nutritional vitamin B deficiency due to maternal dietary deficiency. *Acta Paediatr* 2009; 98(1): 98-102.  
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01059.x>.

#### **Nicht INT4**

1. Cruysberg JR, Boers GH, Trijbels JM et al. Delay in diagnosis of homocystinuria: retrospective study of consecutive patients. *BMJ* 1996; 313(7064): 1037-1040.  
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.313.7064.1037>.

2. Del Giudice E, Striano S, Andria G. Electroencephalographic abnormalities in homocystinuria due to cystathionine synthase deficiency. *Clin Neurol Neurosurg* 1983; 85(3): 165-168. [https://dx.doi.org/10.1016/0303-8467\(83\)90046-x](https://dx.doi.org/10.1016/0303-8467(83)90046-x).

#### **Nicht INT5**

1. Abacan M, Boneh A. Use of carglumic acid in the treatment of hyperammonaemia during metabolic decompensation of patients with propionic acidaemia. *Mol Genet Metab* 2013; 109(4): 397-401. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.05.018>.

2. Akcaboy M, Malbora B, Zorlu P et al. Vitamin B12 Deficiency in Infants. *Indian J Pediatr* 2015; 82(7): 619-624. <https://dx.doi.org/10.1007/s12098-015-1725-3>.

3. Al-Dewik, N., et al. (2019). Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42(5): 818-830.

4. Al Essa M, Sakati NA, Dabbagh O et al. Inborn error of vitamin B12 metabolism: a treatable cause of childhood dementia/paralysis. *J Child Neurol* 1998; 13(5): 239-243.  
<https://dx.doi.org/10.1177/088307389801300510>.

5. Ambani LM, Patel ZM, Rao BS et al. Homocystinuria--response to pyridoxine therapy. *J Assoc Physicians India* 1979; 27(8): 713-717.

6. Anonymous. Folate-responsive homocystinuria and "schizophrenia". *Nutr Rev* 1982; 40(8): 242-245. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.1982.tb05325.x>.

7. Barshop BA, Yoshida I, Ajami A et al. Metabolism of 1-13C-propionate in vivo in patients with disorders of propionate metabolism. *Pediatr Res* 1991; 30(1): 15-22.  
<https://dx.doi.org/10.1203/00006450-199107000-00004>.

8. Baumgartner ER, Viardot C. Long-term follow-up of 77 patients with isolated methylmalonic acidaemia. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18(2): 138-142. <https://dx.doi.org/10.1007/bf00711749>.

9. Bernstein LE, Burns C, Drumm M et al. Impact on Isoleucine and Valine Supplementation When Decreasing Use of Medical Food in the Nutritional Management of Methylmalonic Acidemia. *Nutrients* 2020; 12(2). <https://dx.doi.org/10.3390/nu12020473>.
10. Bhat M, Haase C, Lee PJ. Social outcome in treated individuals with inherited metabolic disorders: UK study. *J Inher Metab Dis* 2005; 28(6): 825-830. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-005-0159-x>.
11. Bhatt HR, Linnell JC, Barltrop D. Treatment of hydroxocobalamin-resistant methylmalonic acidaemia with adenosylcobalamin. *Lancet* 1986; 2(8504): 465. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(86\)92176-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(86)92176-8).
12. Biancheri R, Cerone R, Rossi A et al. Early-onset cobalamin C/D deficiency: epilepsy and electroencephalographic features. *Epilepsia* 2002; 43(6): 616-622. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.24001.x>.
13. Bicakci Z. Growth retardation, general hypotonia, and loss of acquired neuromotor skills in the infants of mothers with cobalamin deficiency and the possible role of succinyl-CoA and glycine in the pathogenesis. *Medicine* 2015; 94(9): e584. <https://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000000584>.
14. Blika S, Saunte E, Lunde H et al. Homocystinuria treated with pyridoxine. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1982; 60(6): 894-906. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1755-3768.1982.tb00620.x>.
15. Blom W, van den Berg GB, Huijmans JG et al. Neurologic action of megadoses of vitamins. *Bibl Nutr Dieta* 1986; (38): 120-135. <https://dx.doi.org/10.1159/000412607>.
16. Borgstein A, Tozer RA. Infectious mononucleosis and megaloblastic anaemia associated with daraprim and bactrim. *Cent Afr J Med* 1974; 20(9): 185-187.
17. Burke JP, O'Keefe M, Bowell R et al. Ocular complications in homocystinuria--early and late treated. *Br J Ophthalmol* 1989; 73(6): 427-431. <https://dx.doi.org/10.1136/bjo.73.6.427>.
18. Campbell CD, Ganesh J, Ficicioglu C. Two newborns with nutritional vitamin B12 deficiency: challenges in newborn screening for vitamin B12 deficiency. *Haematologica* 2005; 90(12 Suppl): ECR45.
19. Carson NA, Carre IJ. Treatment of homocystinuria with pyridoxine. A preliminary study. *Arch Dis Child* 1969; 44(235): 387-392. <https://dx.doi.org/10.1136/adc.44.235.387>.
20. Chemelli AP, Schocke M, Sperl W et al. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) in five patients with treated propionic acidemia. *J Magn Reson Imaging* 2000; 11(6): 596-600. [https://dx.doi.org/10.1002/1522-2586\(200006\)11:6<596::aid-jmri4>3.0.co;2-p](https://dx.doi.org/10.1002/1522-2586(200006)11:6<596::aid-jmri4>3.0.co;2-p).

21. Cosson MA, Benoist JF, Touati G et al. Long-term outcome in methylmalonic aciduria: a series of 30 French patients. *Mol Genet Metab* 2009; 97(3): 172-178. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.03.006>.
22. Curnock R, Heaton ND, Vilca-Melendez H et al. Liver Transplantation in Children With Propionic Acidemia: Medium-Term Outcomes. *Liver Transpl* 2020; 26(3): 419-430. <https://dx.doi.org/10.1002/lt.25679>.
23. Demir N, Koc A, Abuhandan M et al. Visual and brainstem auditory evoked potentials in infants with severe vitamin B12 deficiency. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2015; 45(6): 1274-1279.
24. Demir N, Koc A, Ustyol L et al. Clinical and neurological findings of severe vitamin B12 deficiency in infancy and importance of early diagnosis and treatment. *J Paediatr Child Health* 2013; 49(10): 820-824. <https://dx.doi.org/10.1111/jpc.12292>.
25. El Bashir H, Dekair L, Mahmoud Y et al. Neurodevelopmental and Cognitive Outcomes of Classical Homocystinuria: Experience from Qatar. *Jimd Reports* 2015; 21: 89-95. [https://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2014\\_394](https://dx.doi.org/10.1007/8904_2014_394).
26. Filiano JJ, Bellimer SG, Kunz PL. Tandem mass spectrometry and newborn screening: pilot data and review. *Pediatr Neurol* 2002; 26(3): 201-204. [https://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994\(01\)00384-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0887-8994(01)00384-8).
27. Fischer S, Huemer M, Baumgartner M et al. Clinical presentation and outcome in a series of 88 patients with the cblC defect. *J Inher Metab Dis* 2014; 37(5): 831-840. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-014-9687-6>.
28. Fujisawa D, Nakamura K, Mitsubuchi H et al. Clinical features and management of organic acidemias in Japan. *J Hum Genet* 2013; 58(12): 769-774. <https://dx.doi.org/10.1038/jhg.2013.97>.
29. Grobe H. Homocystinuria (cystathionine synthase deficiency). Results of treatment in late-diagnosed patients. *Eur J Pediatr* 1980; 135(2): 199-203. <https://dx.doi.org/10.1007/bf00441642>.
30. Hall CA. The neurologic aspects of transcobalamin II deficiency. *Br J Haematol* 1992; 80(1): 117-120. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.1992.tb06410.x>.
31. Han B, Nie W, Sun M et al. Clinical presentation, molecular analysis and follow-up of patients with mut methylmalonic acidemia in Shandong province, China. *Pediatr Neonatol* 2020; 61(2): 148-154. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.07.004>.
32. Han LS, Huang Z, Han F et al. Clinical features and MUT gene mutation spectrum in Chinese patients with isolated methylmalonic acidemia: identification of ten novel allelic variants. *World J Pediatr* 2015; 11(4): 358-365. <https://dx.doi.org/10.1007/s12519-015-0043-1>.

33. Harrison DA, Mullaney PB, Mesfer SA et al. Management of ophthalmic complications of homocystinuria. *Ophthalmology* 1998; 105(10): 1886-1890.  
[https://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420\(98\)91035-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420(98)91035-1).
34. Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016; 39(3): 341-353.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s10545-015-9907-8>.
35. Holmgren G, Hambræus L, Lestrup E et al. The effect of pyridoxine on platelet adhesiveness in homocystinuria. *Neuropadiatrie* 1974; 5(4): 402-409.  
<https://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1091720>.
36. Horster F, Garbade SF, Zwickler T et al. Prediction of outcome in isolated methylmalonic acidurias: combined use of clinical and biochemical parameters. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32(5): 630. <https://dx.doi.org/10.1007/s10545-009-1189-6>.
37. Hsia YE, Lilljeqvist AC, Rosenberg LE. Vitamin B12-dependent methylmalonicaciduria: amino acid toxicity, long chain ketonuria, and protective effect of vitamin B12. *Pediatrics* 1970; 46(4): 497-507.
38. Huemer M, Burer C, Jesina P et al. Clinical onset and course, response to treatment and outcome in 24 patients with the cblE or cblG remethylation defect complemented by genetic and in vitro enzyme study data. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38(5): 957-967.  
<https://dx.doi.org/10.1007/s10545-014-9803-7>.
39. Huemer M, Diodato D, Martinelli D et al. Phenotype, treatment practice and outcome in the cobalamin-dependent remethylation disorders and MTHFR deficiency: Data from the E-HOD registry. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42(2): 333-352.  
<https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12041>.
40. Huemer M, Simma B, Fowler B et al. Prenatal and postnatal treatment in cobalamin C defect. *J Pediatr* 2005; 147(4): 469-472. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.04.040>.
41. Incecik F, Herguner MO, Altunbasak S et al. Neurologic findings of nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Turk J Pediatr* 2010; 52(1): 17-21.
42. Jain R, Singh A, Mittal M et al. Vitamin B12 deficiency in children: a treatable cause of neurodevelopmental delay. *J Child Neurol* 2015; 30(5): 641-643.  
<https://dx.doi.org/10.1177/0883073813516194>.
43. Joshi SN, Venugopalan P. Clinical characteristics of neonates with inborn errors of metabolism detected by Tandem MS analysis in Oman. *Brain Dev* 2007; 29(9): 543-546.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2007.01.004>.
44. Kang ES, Byers RK, Gerald PS. Homocystinuria. Response to pyridoxine. *Neurology* 1970; 20(5): 503-507. <https://dx.doi.org/10.1212/wnl.20.5.503>.

45. Karaca M, Hismi B, Ozgul RK et al. High prevalence of cerebral venous sinus thrombosis (CVST) as presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in childhood: molecular and clinical findings of Turkish probands. *Gene* 2014; 534(2): 197-203.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2013.10.060>.
46. Karimzadeh P, Jafari N, Ahmad Abadi F et al. Propionic acidemia: diagnosis and neuroimaging findings of this neurometabolic disorder. *Iranian Journal of Child Neurology* 2014; 8(1): 58-61.
47. Karimzadeh P, Jafari N, Ahmad Abadi F et al. Methylmalonic acidemia: diagnosis and neuroimaging findings of this neurometabolic disorder (an Iranian pediatric case series). *Iranian Journal of Child Neurology* 2013; 7(3): 63-66.
48. Kaur S, Goraya JS. Dermatologic findings of vitamin B12 deficiency in infants. *Pediatr Dermatol* 2018; 35(6): 796-799. <https://dx.doi.org/10.1111/pde.13679>.
49. Kluijtmans LA, Boers GH, Kraus JP et al. The molecular basis of cystathionine beta-synthase deficiency in Dutch patients with homocystinuria: effect of CBS genotype on biochemical and clinical phenotype and on response to treatment. *Am J Hum Genet* 1999; 65(1): 59-67. <https://dx.doi.org/10.1086/302439>.
50. Koletzko B, Bachmann C, Wendel U. Antibiotic therapy for improvement of metabolic control in methylmalonic aciduria. *J Pediatr* 1990; 117(1 Pt 1): 99-101.  
[https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82455-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82455-2).
51. Kraus JP, Kozich V. Pyridoxine responsive and unresponsive homocystinuria. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1992; Spec No: 589-592. [https://dx.doi.org/10.3177/jnsv.38.special\\_589](https://dx.doi.org/10.3177/jnsv.38.special_589).
52. Lin Y, Lin C, Lin W et al. Mild clinical features of isolated methylmalonic acidemia associated with a novel variant in the MMAA gene in two Chinese siblings. *BMC Med Genet* 2018; 19(1): 114. <https://dx.doi.org/10.1186/s12881-018-0635-4>.
53. Manoli I, Myles JG, Sloan JL et al. A critical reappraisal of dietary practices in methylmalonic acidemia raises concerns about the safety of medical foods. Part 2: cobalamin C deficiency. *Genet Med* 2016; 18(4): 396-404.  
<https://dx.doi.org/10.1038/gim.2015.107>.
54. Mobarak A, Dawoud H, Nofal H et al. Clinical Course and Nutritional Management of Propionic and Methylmalonic Acidemias. *J Nutr Metab* 2020; 2020: 8489707.  
<https://dx.doi.org/10.1155/2020/8489707>.
55. Motte J, Kneiphof J, Strasburger-Krogias K et al. Hereditary defect of cobalamin metabolism with adolescence onset resembling multiple sclerosis: 41-year follow up in two cases. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419872115.  
<https://dx.doi.org/10.1177/1756286419872115>.

56. Mudd SH, Skovby F, Levy HL et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985; 37(1): 1-31.
57. Muller P, Horneff G, Hennermann JB. [A rare inborn error of intracellular processing of cobalamine presenting with microcephalus and megaloblastic anemia: a report of 3 children]. *Klin Padiatr* 2007; 219(6): 361-367. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2007-973067>.
58. Nashabat M, Maegawa G, Nissen PH et al. Long-term Outcome of 4 Patients With Transcobalamin Deficiency Caused by 2 Novel TCN2 Mutations. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39(8): e430-e436. <https://dx.doi.org/10.1097/mph.0000000000000857>.
59. Patton N, Beatty S, Lloyd IC et al. Optic atrophy in association with cobalamin C (cblC) disease. *Ophthalmic Genet* 2000; 21(3): 151-154.
60. Quintero J, Molera C, Juamperez J et al. The Role of Liver Transplantation in Propionic Acidemia. *Liver Transpl* 2018; 24(12): 1736-1745. <https://dx.doi.org/10.1002/lt.25344>.
61. Ricci D, Martinelli D, Ferrantini G et al. Early neurodevelopmental characterization in children with cobalamin C/defect. *J Inherit Metab Dis* 2020; 43(2): 367-374. <https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12171>.
62. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shevell MI et al. Clinical heterogeneity and prognosis in combined methylmalonic aciduria and homocystinuria (cblC). *J Inherit Metab Dis* 1997; 20(4): 528-538. <https://dx.doi.org/10.1023/a:1005353530303>.
63. Sakamoto R, Nakamura K, Kido J et al. Improvement in the prognosis and development of patients with methylmalonic acidemia after living donor liver transplant. *Pediatr Transplant* 2016; 20(8): 1081-1086. <https://dx.doi.org/10.1111/petr.12804>.
64. Spada M, Calvo PL, Brunati A et al. Early Liver Transplantation for Neonatal-Onset Methylmalonic Acidemia. *Pediatrics* 2015; 136(1): e252-256. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-0175>.
65. Taylor RH, Burke J, O'Keefe M et al. Ophthalmic abnormalities in homocystinuria: the value of screening. *Eye* 1998; 12(Pt 3a): 427-430. <https://dx.doi.org/10.1038/eye.1998.100>.
66. Unal S, Karahan F, Arikoglu T et al. Different Presentations of Patients with Transcobalamin II Deficiency: A Single-Center Experience from Turkey. *Turkish Journal of Haematology* 2019; 36(1): 37-42. <https://dx.doi.org/10.4274/tjh.galenos.2018.2018.0230>.
67. Urreizti R, Moya-Garcia AA, Pino-Angeles A et al. Molecular characterization of five patients with homocystinuria due to severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Clin Genet* 2010; 78(5): 441-448. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2010.01391.x>.

68. Yamada K, Yokoyama K, Aoki K et al. Long-Term Outcomes of Adult Patients with Homocystinuria before and after Newborn Screening. *International Journal of Neonatal Screening* 2020; 6(3). <https://dx.doi.org/10.3390/ijns6030060>.
69. Yilmaz S, Serdaroglu G, Tekgul H et al. Different Neurologic Aspects of Nutritional B12 Deficiency in Infancy. *J Child Neurol* 2016; 31(5): 565-568. <https://dx.doi.org/10.1177/0883073815601497>.
70. Yokoi K, Ito T, Ohkubo Y et al. Long follow up of betaine therapy in two Japanese siblings with cystathionine beta-synthase deficiency. *Pediatr Int* 2008; 50(5): 694-695. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02717.x>.
71. Zeng ZG, Zhou GP, Wei L et al. Therapeutic potential of living donor liver transplantation from heterozygous carrier donors in children with propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17(1): 62. <https://dx.doi.org/10.1186/s13023-022-02233-9>.

#### **Nicht INT6**

1. Yu Y, Ling S, Shuai R et al. Clinical features and outcomes of patients with cblC type methylmalonic acidemia carrying gene c.609G>A mutation. *Zhejiang da Xue Xue Bao Yi Xue Ban/Journal of Zhejiang University Medical Sciences* 2021; 50(4): 436-443. <https://dx.doi.org/10.3724/zdxbyxb-2021-0276>.

#### **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten**

##### **Nicht E4**

1. Mütze U, Syrbe S, Kölker S. Vitamin B12-Mangel im ersten Lebensjahr (01.01.2021-31.12.2021). In: Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (Ed). *ESPED - Jahresbericht 2021*. Mainz: JGU Universitätsmedizin; 2021. S. 35-36.

##### **Nicht E5**

1. Chittaranjan Y. Vitamin B12: an intergenerational story. In: Michaelsen KF, Neufeld LM, Prentice AM (Ed). *Global landscape of nutrition challenges in infants and children: 93rd Nestlé Nutrition Institute workshop, Kolkata, March 2019*. Basel: Karger; 2020. S. 91-102.
2. Maier EM, Mütze U, Janzen N et al. Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples. *J Inherit Metab Dis* 2023. <https://dx.doi.org/10.1002/jimd.12671>.
3. Schnabel E, Kolker S, Gleich F et al. Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria. *Nutrients* 2023; 15(15): 3355. <https://dx.doi.org/10.3390/nu15153355>.

## A7 Suchstrategien

### A7.1 Bibliografische Datenbanken

#### Suche nach systematischen Übersichten

##### 1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to to November 22, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [86] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Vitamin B12/ or exp Vitamin B 12 Deficiency/
2	(vitamin* and (b adj1 "12")).ti,ab.
3	((vitamin* and b12) or (cobalamin* adj6 deficien*)).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp infant/
6	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*).ti,ab.
7	or/5-6
8	and/4,7
9	(homocystinuria* or ((cystathionine* or mthfr*) adj6 deficien*)).mp.
10	((methylmalonic or malonic) adj6 (acid?emia* or aciduria*)).mp.
11	((propionic adj6 (acid?emia* or aciduria*)) or propionicaciduria* or propionicacidemia* or (propionyl adj1 CoA adj6 carboxylase adj6 deficien*) or (ketotic adj6 (glycinemia* or hyperglycinemia*))).mp.
12	or/8-11
13	Cochrane database of systematic reviews.jn.
14	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
15	meta analysis.pt.
16	or/13-15
17	16 not (exp animals/ not humans.sh.)
18	and/12,17
19	18 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

## 2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Vitamin B 12"[mhe]
2	"Vitamin B 12 Deficiency"[mhe]
3	((vitamin* AND (b12 OR b 12)) OR (cobalamin* AND deficien*)) [Title] OR ((vitamin* AND (b12 OR b 12)) OR (cobalamin* AND deficien*)) [abs]
4	#3 OR #2 OR #1
5	"Infant"[mh]
6	(newborn* OR neonat* OR pediatric* OR infant*) [Title] OR (newborn* OR neonat* OR pediatric* OR infant*) [abs]
7	#6 OR #5
8	#7 AND #4
9	(homocystinuria* OR ((cystathionine* OR mthfr*) AND deficien*)) [Title] OR (homocystinuria* OR ((cystathionine* OR mthfr*) AND deficien*)) [abs]
10	((methylmalonic OR malonic) AND (acidemia* OR acidaemia* OR aciduria*)) [Title] OR ((methylmalonic OR malonic) AND (acidemia* OR acidaemia* OR aciduria*)) [abs]
11	((propionic AND (acidaemia* OR acidemia* OR aciduria*)) OR propionicaciduria* OR propionicacidemia* OR (propionyl AND carboxylase AND deficien*) OR (ketotic AND (glycinemia* OR hyperglycinemia*))) [Title] OR ((propionic AND (acidaemia* OR acidemia* OR aciduria*)) OR propionicaciduria* OR propionicacidemia* OR (propionyl AND carboxylase AND deficien*) OR (ketotic AND (glycinemia* OR hyperglycinemia*))) [abs]
12	#11 OR #10 OR #9 OR #8

## Suche nach Primärstudien: vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

### 1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to January 20, 2023

#	Searches
1	exp Vitamin B12/ or exp Vitamin B 12 Deficiency/ or Transcobalamins/
2	(vitamin* and (b adj1 "12")).ti,ab.
3	((vitamin* and b12) or transcobalamin*).ti,ab.
4	Homocystinuria/
5	Methylenetetrahydrofolate Reductase (NADPH2)/df or "5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase (FADH2)"/df or "Methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase (NADP)"/df
6	Cystathionine beta-Synthase/df
7	homocystinuria*.ti,ab.
8	((((methylenetetrahydrofolate* adj1 reductase*) or mthfr or (cystathionine adj1 beta adj1 synthase) or (methionine adj1 synthase)) adj3 defici*).ti,ab.
9	(cbld or cbld1 or cble or cblg or cbl d or cbl d1 or cbl e or cbl g).ti,ab.

#	Searches
10	Propionic Acidemia/
11	(*Amino Acid Metabolism, Inborn Errors/ or *Metabolism, Inborn Errors/) and Propionates/bl
12	(propionic and (acid?emia* or aciduria*)).ti,ab.
13	(Methylmalonic Acid/ or Methylmalonyl-CoA Mutase/) and (Amino Acid Metabolism, Inborn Errors/ or Metabolism, Inborn Errors/)
14	(methylmalonic and (acid?emia* or aciduria*)).ti,ab.
15	(cobalamin adj3 (defici* or disease or defect*)).ti,ab.
16	(cbla or cblb or cblc or cbld or cbld2 or cblf or cblj or cbl a or cbl b or cbl c or cbl d or cbl d2 or cbl f or cbl j).ti,ab.
17	(methylmalonyl adj1 CoA adj1 mutase adj3 defici*).ti,ab.
18	or/1-17
19	exp Infant/
20	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*).ti,ab.
21	or/19-20
22	Neonatal Screening/
23	and/18,22
24	*Mass Screening/
25	screen*.ti,ab.
26	or/24-25
27	and/18,21,26
28	or/23,27
29	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
30	hi.fs. or case report.mp.
31	or/29-30
32	28 not 31
33	32 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

## 2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2023 January 20

#	Searches
1	exp B12 deficiency/ or *cyanocobalamin/ or exp cobalamin/ or transcobalamin/
2	(vitamin* and (b adj1 "12")).ti,ab.
3	((vitamin* and b12) or transcobalamin*).ti,ab.
4	homocystinuria/
5	homocystinuria*.ti,ab.

#	Searches
6	((methylene tetrahydrofolate* adj1 reductase*) or mthfr or (cystathionine adj1 beta adj1 synthase) or (methionine adj1 synthase)) adj3 defici*).ti,ab.
7	(cbl d or cbl d1 or cbl e or cbl g or cbl h or cbl i or cbl j or cbl k or cbl l or cbl m or cbl n or cbl o or cbl p or cbl q or cbl r or cbl s or cbl t or cbl u or cbl v or cbl w or cbl x or cbl y or cbl z).ti,ab.
8	propionic acidemia/
9	(propionic and (acid?emia* or aciduria*)).ti,ab.
10	methylmalonic acidemia/ or methylmalonic aciduria/
11	(methylmalonic and (acid?emia* or aciduria*)).ti,ab.
12	(cobalamin adj3 (defici* or disease or defect*)).ti,ab.
13	(cbla or cblb or cblc or cbld or cbld2 or cblf or cblj or cbl a or cbl b or cbl c or cbl d or cbl d2 or cbl f or cbl j).ti,ab.
14	(methylmalonyl adj1 CoA adj1 mutase adj3 defici*).ti,ab.
15	or/1-14
16	exp infant/
17	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*).ti,ab.
18	or/16-17
19	newborn screening/
20	and/15,19
21	screen*.ti,ab.
22	and/15,18,21
23	or/20,22
24	23 not medline.cr.
25	24 not (exp animal/ not exp human/)
26	25 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
27	26 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

### 3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 1 of 12, January 2023

#	Searches
#1	[mh "Vitamin B12"] or [mh "Vitamin B 12 Deficiency"] or [mh ^"Transcobalamins"]
#2	(vitamin* and (b NEAR/1 "12")):ti,ab
#3	((vitamin* and b12) or transcobalamin*):ti,ab
#4	[mh ^"Homocystinuria"]

#	Searches
#5	[mh ^"Methylenetetrahydrofolate Reductase (NADPH2)" or [mh ^"5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase (FADH2)" or [mh ^"Methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase (NADP)"]
#6	[mh ^"Cystathionine beta-Synthase"]
#7	homocystinuria*:ti,ab
#8	(((methylenetetrahydrofolate* NEAR/1 reductase*) or mthfr or (cystathionine NEAR/1 beta NEAR/1 synthase) or (methionine NEAR/1 synthase)) NEAR/3 defici*):ti,ab
#9	(cbl d or cbl d1 or cble or cbl g or cbl d or cbl d1 or cbl e or cbl g):ti,ab
#10	[mh ^"Propionic Acidemia"]
#11	([mh ^"Amino Acid Metabolism, Inborn Errors"] or [mh ^"Metabolism, Inborn Errors"]) and [mh "Propionates"]
#12	(propionic and (acid?emia* or aciduria*)):ti,ab
#13	([mh ^"Methylmalonic Acid"] or [mh ^"Methylmalonyl-CoA Mutase"]) and ([mh ^"Amino Acid Metabolism, Inborn Errors"] or [mh ^"Metabolism, Inborn Errors"])
#14	(methylmalonic and (acid?emia* or aciduria*)):ti,ab
#15	(cobalamin NEAR/3 (defici* or disease or defect*)):ti,ab
#16	(cbla or cbl b or cbl c or cbl d or cbl d2 or cbl f or cbl j or cbl a or cbl b or cbl c or cbl d or cbl d2 or cbl f or cbl j):ti,ab
#17	(methylmalonyl NEAR/6 defici*):ti,ab
#18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
#19	[mh "Infant"]
#20	(newborn* or neonat* or pediatric* or infant*):ti,ab
#21	#19 or #20
#22	[mh ^"Neonatal Screening"]
#23	#18 and #22
#24	[mh ^"Mass Screening" [mj]]
#25	screen*:ti,ab
#26	#24 or #25
#27	#18 and #21 and #26
#28	#23 or #27
#29	#28 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#30	#29 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uez)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#31	#30 in Trials

## Suche nach Primärstudien: vergleichende Interventionsstudien zu Therapiebeginn

### 1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to February 13, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [87] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)
- Non-RCT: Search filter with best sensitivity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [67]

#	Searches
1	exp Vitamin B12/ or exp Vitamin B 12 Deficiency/ or Transcobalamins/
2	(vitamin* and (b adj1 "12")),ti,ab.
3	((vitamin* and b12) or transcobalamin*).ti,ab.
4	Homocystinuria/
5	Methylenetetrahydrofolate Reductase (NADPH2)/df or "5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase (FADH2)"/df or "Methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase (NADP)"/df
6	Cystathionine beta-Synthase/df
7	homocystinuria*.ti,ab.
8	((methylenetetrahydrofolate* adj1 reductase*) or mthfr or (cystathionine adj1 beta adj1 synthase) or (methionine adj1 synthase)) adj3 defici*).ti,ab.
9	(cbl d or cbl d1 or cbl e or cbl g or cbl h or cbl i or cbl j or cbl k or cbl l or cbl m or cbl n or cbl o or cbl p or cbl q or cbl r or cbl s or cbl t or cbl u or cbl v or cbl w or cbl x or cbl y or cbl z).ti,ab.
10	Propionic Acidemia/
11	(*Amino Acid Metabolism, Inborn Errors/ or *Metabolism, Inborn Errors/) and Propionates/bl
12	(propionic and (acid?emia* or aciduria*)).ti,ab.
13	(Methylmalonic Acid/ or Methylmalonyl-CoA Mutase/) and (Amino Acid Metabolism, Inborn Errors/ or Metabolism, Inborn Errors/)
14	(methylmalonic and (acid?emia* or aciduria*)).ti,ab.
15	(cobalamin adj3 (defici* or disease or defect*)).ti,ab.
16	(cbl a or cbl b or cbl c or cbl d or cbl e or cbl f or cbl g or cbl h or cbl i or cbl j or cbl k or cbl l or cbl m or cbl n or cbl o or cbl p or cbl q or cbl r or cbl s or cbl t or cbl u or cbl v or cbl w or cbl x or cbl y or cbl z).ti,ab.
17	(methylmalonyl adj1 CoA adj1 mutase adj3 defici*).ti,ab.
18	or/1-17
19	exp pediatrics/
20	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or prematur* or preterm*).af.

#	Searches
21	(school child or school child* or school or school*).ti,ab.
22	or/19-21
23	randomized controlled trial.pt.
24	controlled clinical trial.pt.
25	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
26	drug therapy.fs.
27	or/23-26
28	27 not (exp animals/ not humans.sh.)
29	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
30	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
31	or/29-30
32	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
33	hi.fs. or case report.mp.
34	or/32-33
35	(28 or 31) not 34
36	18 and 22 and 35
37	36 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

## 2. Embase

*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2023 February 13

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [86] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp B12 deficiency/ or *cyanocobalamin/ or exp cobalamin/ or transcobalamin/
2	(vitamin* and (b adj1 "12")).ti,ab.
3	((vitamin* and b12) or transcobalamin*).ti,ab.
4	homocystinuria/
5	homocystinuria*.ti,ab.
6	((((methylenetetrahydrofolate* adj1 reductase*) or mthfr or (cystathionine adj1 beta adj1 synthase) or (methionine adj1 synthase)) adj3 defici*).ti,ab.
7	(cbld or cbld1 or cble or cblg or cbl d or cbl d1 or cbl e or cbl g).ti,ab.
8	propionic acidemia/

#	Searches
9	(propionic and (acid?emia* or aciduria*)).ti,ab.
10	methylmalonic acidemia/ or methylmalonic aciduria/
11	(methylmalonic and (acid?emia* or aciduria*)).ti,ab.
12	(cobalamin adj3 (defici* or disease or defect*)).ti,ab.
13	(cbla or cblb or cblc or cbld or cbld2 or cblf or cblj or cbl a or cbl b or cbl c or cbl d or cbl d2 or cbl f or cbl j).ti,ab.
14	(methylmalonyl adj1 CoA adj1 mutase adj3 defici*).ti,ab.
15	or/1-14
16	exp pediatrics/
17	(infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or prematur* or preterm*).af.
18	(school child or school child* or school or school*).ti,ab.
19	or/16-18
20	(random* or double-blind*).tw.
21	placebo*.mp.
22	or/20-21
23	and/15,19,22
24	23 not medline.cr.
25	24 not (exp animal/ not exp human/)
26	25 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
27	26 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

### 3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 2023

#	Searches
#1	[mh "Vitamin B12"] or [mh "Vitamin B 12 Deficiency"] or [mh ^"Transcobalamins"]
#2	(vitamin* and (b NEAR/1 "12")):ti,ab
#3	((vitamin* and b12) or transcobalamin*):ti,ab
#4	[mh ^"Homocystinuria"]
#5	[mh ^"Methylenetetrahydrofolate Reductase (NADPH2)"] or [mh ^"5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase (FADH2)"] or [mh ^"Methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase (NADP)"]

#	Searches
#6	[mh ^"Cystathionine beta-Synthase"]
#7	homocystinuria*:ti,ab
#8	(((methylenetetrahydrofolate* NEAR/1 reductase* or mthfr or (cystathionine NEAR/1 beta NEAR/1 synthase) or (methionine NEAR/1 synthase)) NEAR/3 defici*):ti,ab
#9	(cblg or cbl d or cbl e or cbl g):ti,ab
#10	[mh ^"Propionic Acidemia"]
#11	([mh ^"Amino Acid Metabolism, Inborn Errors"] or [mh ^"Metabolism, Inborn Errors"]) and [mh "Propionates"]
#12	(propionic and (acid?emia* or aciduria*)):ti,ab
#13	([mh ^"Methylmalonic Acid"] or [mh ^"Methylmalonyl-CoA Mutase"]) and ([mh ^"Amino Acid Metabolism, Inborn Errors"] or [mh ^"Metabolism, Inborn Errors"])
#14	(methylmalonic and (acid?emia* or aciduria*)):ti,ab
#15	(cobalamin NEAR/3 (defici* or disease or defect*)):ti,ab
#16	(cbla or cblb or cblc or cbld or cbld2 or cblf or cblj or cbl a or cbl b or cbl c or cbl d or cbl d2 or cbl f or cbl j):ti,ab
#17	(methylmalonyl NEAR/6 defici*):ti,ab
#18	#1 or #2 or #3 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
#19	[mh "pediatrics"]
#20	infan* or newborn* or new-born or perinat* or neonat* or baby or baby* or babies or toddler* or minors or minors* or boy or boys or boyfriend or boyhood or girl* or kid or kids or child or child* or children* or schoolchild* or schoolchild or adolescen* or juvenil* or youth* or teen* or under*age* or pubescen* or pediatric* or paediatric* or peadiatric* or prematur* or preterm*
#21	(school child or school child* or school or school*):ti,ab
#22	#19 or #20 or #21
#23	#18 and #22
#24	#23 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#25	#24 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#26	#25 in Trials

## A7.2 Studienregister

### 1. ClinicalTrials.gov

**Anbieter: U.S. National Institutes of Health**

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
( EXPAND[Concept] "vitamin B12" OR transcobalamin OR homocystinuria OR cystathionine beta-synthase OR methylenetetrahydrofolate reductase OR mthfr OR propionic acidemia OR propionic aciduria OR methylmalonic acidemia OR methylmalonic aciduria OR cobalamin ) AND AREA[StdAge] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] "Child"

### 2. EU Clinical Trials Register

**Anbieter: European Medicines Agency**

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(vitamin B12) OR transcobalamin OR homocystinuria* OR (cystathionine beta-synthase) OR (methylenetetrahydrofolate reductase) OR mthfr OR (propionic acidemia*) OR (propionic aciduria*) OR (methylmalonic acidemia*) OR (methylmalonic aciduria*) OR cobalamin* // Select Age Range: Under 18

### 3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

**Anbieter: World Health Organization**

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
vitamin B12 OR transcobalamin OR homocystinuria OR cystathionine beta-synthase OR methylenetetrahydrofolate reductase OR mthfr OR propionic acidemia OR propionic aciduria OR methylmalonic acidemia OR methylmalonic aciduria OR cobalamin // Search for clinical trials in children
(vitamin B12 OR transcobalamin OR homocystinuria OR cystathionine beta-synthase OR methylenetetrahydrofolate reductase OR mthfr OR propionic acidemia OR propionic aciduria OR methylmalonic acidemia OR methylmalonic aciduria OR cobalamin) AND (child OR children OR newborn OR infant OR infants)

## A8 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Das, Anibh	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?