

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

DOKUMENTATION DER ANHÖRUNG ZUM VORBERICHT

Projekt: S22-02

Version: 1.0

Stand: 05.02.2024

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.11.2022

Interne Projektnummer

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

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll	2
2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	2
2.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	2
2.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung	2
2.3.1 Begrüßung und Einleitung	2
2.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Vorgesehener Einschluss von RCTs	5
2.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Relevanz des Heidelberger Pilot- Screeningprogramms für die Bewertung	19
2.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes	24
Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
ENS	erweitertes Neugeborenencreening
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

1 Dokumentation der Anhörung

Am 06.09.2023 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 29.08.2023 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 05.10.2023 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 4 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind in Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 24.10.2023 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

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

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Das, Anibh	Medizinische Hochschule Hannover
Eber, Stefan	Schwerpunktpraxis für pädiatrische Hämatologie, München / Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e. V. (BVKJ)
Hagedorn, Tobias S.	Deutsche Interessengemeinschaft Phenylketonurie und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e. V. (DIG-PKU)
Hoffmann, Georg F.	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
Lange, Stefan	IQWiG (Moderation)
Lotz, Fabian	IQWiG
Obeid, Rima	Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriums Medizin, Zentrallabor, Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS)
Plinke, Gunnar	IQWiG
Rörtgen, Thilo	Protokoll
Sauerland, Stefan	IQWiG
Zens, Yvonne	IQWiG

2.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Vorgesehener Einschluss von RCTs
TOP 2	Relevanz des Heidelberger Pilot-Screeningprogramms für die Bewertung
TOP 3	Verschiedenes

2.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 24.10.2023, 11:00 bis 12:28 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),
Im Mediapark 8, 50670 Köln

Moderation: Stefan Lange

2.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Stefan Lange: Guten Tag! Mein Name ist Stefan Lange. Ich bin stellvertretender Institutsleiter. Ich begrüße Sie ganz herzlich hier im IQWiG zu dieser, wie wir das nennen, wissenschaftlichen Erörterung.

Zu Beginn möchte ich ein paar rein organisatorische Hinweise geben.

Mit der Einladung zu der Veranstaltung haben Sie sich bereit erklärt, dass das Ganze aufgezeichnet wird. Es gibt dann ein Wortprotokoll, das mit dem Abschlussbericht zusammen dann im Internet veröffentlicht wird. Sollte sich irgendeine Meinung dazu geändert haben, dass Sie damit nicht einverstanden sind, dann wäre das natürlich Ihr gutes Recht, und dann würde ich Sie bitten, das jetzt kundzutun. Nur dann könnten Sie jetzt auch nicht teilnehmen. Das ist keine Nötigung, sondern einfach der natürliche Lauf der Dinge.

[Keiner der Teilnehmenden zieht seine Zustimmung zurück.]

In dem Zusammenhang weise ich darauf hin, dass wir einen Protokollanten haben, also, wir sind sozusagen doppelt abgesichert, einerseits die Aufzeichnung und gleichzeitig eben auch noch eine stenografische Mitschrift, damit wir hier auch gar nichts verpassen.

Dazu gehört, dass ich, auch wenn wir jetzt hier eine relativ kleine Runde sind und wir uns wahrscheinlich gut verstehen, rein akustisch, Sie trotzdem bitten würde, das Mikrofon zu benutzen, weil das nämlich aufgenommen wird. Wenn Sie es nicht benutzen, wird die Wortmeldung nicht aufgenommen. Das erleichtert uns einfach sehr die Arbeit.

Ich würde Sie weiterhin bitten, vor einer Wortmeldung Ihren Namen zu nennen, nicht die Organisation, einfach nur der Name. Dann ist die Zuordnung des Wortbeitrags leichter.

Ich kann kurz vorstellen: Das ist sozusagen hier unser Projektteam, der Herr Plinke, der das federführend gemacht hat, unterstützt von der Frau Zens und Herrn Lotz. Und wir haben auch einen externen Sachverständigen, Herrn Das, der uns beraten hat, was die klinischen Inhalte angeht. Stefan Sauerland ist der Ressortleiter des zuständigen Ressorts. Ich werde die Veranstaltung moderieren.

Das war, glaube ich, das Wichtigste, was die organisatorischen Dinge angeht.

Wir haben eine Tagesordnung vorbereitet, die Ihnen zugegangen ist. Es gab einen Wunsch, diese zu ergänzen. Da würde ich einfach bitten, dass wir diesen Punkt, den ich durchaus nachvollziehen kann, unter „Verschiedenes“ aufgreifen. Es ist einfach unser Prozess, dass wir die Tagesordnung entwerfen und auch vorgeben. Aber wir können alles Weitere gerne unter „Verschiedenes“ besprechen, was unter Umständen bei diesen beiden Punkten noch nicht subsummiert ist.

Ich glaube, es gab im Vorfeld eine Anfrage, ob es eine Präsentation geben könne. Es tut uns furchtbar leid, auch das machen wir nie. Wir machen das ja jetzt seit knapp 20 Jahren. Es gehört eben nicht zu unserem Prozedere. Da bitten wir einfach um Verständnis. Sie können

uns gerne natürlich im Nachgang Unterlagen zukommen lassen. Das ist wunderbar; da freuen wir uns auch. Vielleicht ergeben sich ja an anderer Stelle noch Nachfragen.

Habe ich noch was Organisatorisches vergessen, Frau Zens? – Nein.

Haben Sie noch rein organisatorische Fragen? – Bitte, Herr Hoffmann.

Georg Hoffmann: Welcher Punkt kommt noch unter „Verschiedenes“?

Moderator Stefan Lange: Sorry, das hätte ich natürlich sagen müssen. Es kam von der Patientenvertretung der Wunsch auf, wie die Patientenperspektive in Berichte einfließt.

Es gibt noch einen Punkt. Der berührt das ein wenig. Wir besprechen typischerweise nicht die grundsätzlichen Fragen, also: Ist es sinnvoll, evidenzbasierte Medizin heranzuziehen als Entscheidungsgrundlage? Wie ist das Zusammenspiel zwischen IQWiG und Gemeinsamen Bundesausschuss? Wer macht was? Irgendwelche Regularien aus dem SGB V, solche Dinge. – Wir können das zur Kenntnis nehmen, wenn Sie dazu Anmerkungen haben, werden das aber nicht irgendwie großartig diskutieren können.

Die Frage, die wir dann unter „Verschiedenes“ noch mal ansprechen werden, nämlich die Frage: „Wie kann gegebenenfalls die Patientenperspektive über das hinaus, was bisher dazu im Bericht steht, noch eingebracht werden?“, da werden wir erst mal Ihre Vorstellungen und Wünsche dazu zur Kenntnis nehmen, aber es ist ein genereller Prozess, den wir natürlich nicht in einem einzelnen Verfahren irgendwie jetzt anpassen, ändern, wie auch immer können. Da brauchen wir natürlich einen größeren Rahmen, um das zu bereden. Das berührt im Grunde genommen unser gesamtes Methodenpapier, wo das ja alles beschrieben und geregelt ist, wie wir das machen. Aber nichtsdestotrotz hören wir uns das gerne an, was Sie da für Wünsche, Vorstellungen, Vorschläge haben, und werden das, wie gesagt, dann gegebenenfalls im Haus weitertragen. Es wird ja eben auch mitprotokolliert, mitaufgenommen und erscheint dann eben auch als Beitrag im Rahmen dieses Dokuments, das die heutige Veranstaltung dokumentiert.

Was wir nicht brauchen, ist, glaube ich, eine Vorstellungsrunde, machen wir typischerweise nicht. Wahrscheinlich kennen Sie sich auch untereinander.

Dann gehen wir direkt in die Tagesordnung rein. Wir machen das immer so, dass wir kurz den TOP vorstellen, und dann bitten wir Sie einfach um entsprechende Wortmeldungen.

Frau Zens, können wir starten?

2.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Vorgesehener Einschluss von RCTs

Yvonne Zens: Wir haben im Berichtsplan formuliert, dass wir neben Studien niedriger Evidenzstufe auch RCTs – soweit vorhanden – einschließen würden. Dieses Vorgehen wird in mehreren Stellungnahmen möglicherweise missverstanden, und es wird die sogenannte Forderung nach RCTs kritisiert, weil solche Studien unethisch seien. Wir haben in diesem Zusammenhang zwei Fragen an Sie.

Die erste lautet: Bitte benennen Sie uns die konkrete Stelle im Bericht, an der RCTs eingefordert werden.

Moderator Stefan Lange: Ist die Frage soweit klar? Frau Zens hat es, glaube ich, relativ klar formuliert. Wenn Sie tatsächlich eine Stelle finden, wo steht: „Hier muss man RCTs machen, sonst kann man nichts sagen“, dann wäre es uns sehr hilfreich, denn das war nicht unsere Intention.

Rima Obeid: Auf Seite 6 der vorletzte Absatz:

„Es sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.“

- sofern noch vorhanden natürlich. Ist das Ihre Frage? Also, es steht eigentlich auf mehreren Seiten, dass Sie primär die RCTs bevorzugen, sofern vorhanden.

Yvonne Zens: Sofern die anderen drei Stellungnehmenden keine Ergänzungen haben. Also, wir möchten das hier als Missverständnis verstanden wissen, denn es ist Standard bei uns, dass wir RCTs in die Suchstrategie mit einbeziehen. Allerdings haben wir als Projektgruppe zu keinem Zeitpunkt damit gerechnet, dass wir RCTs finden. Wir haben keine erwartet. Vielmehr haben wir vor dem Hintergrund der Seltenheit, der Schwere der Erkrankungen und der Annahme, dass dramatische Effekte sogar möglich sind, von vornherein die Methoden angepasst, bereits im Berichtsplan, den wir veröffentlicht haben. Mit Blick auf das Evidenzlevel, also das Studiendesign, heißt das konkret, dass wir bereits im Berichtsplan festgelegt hatten, dass auch vergleichende Kohortenstudien, und zwar auch retrospektive oder mit historischem Vergleich, für die Bewertung von Relevanz sein können.

Soweit klar?

Und tatsächlich haben wir ja letztendlich mehrheitlich auf retrospektive Kohortenstudien zurückgegriffen. Wir haben ja solche gefunden.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Herr Hoffmann.

Georg Hoffmann: Ich möchte das noch ergänzen. Ich habe das jetzt nicht mehr im Kopf, also die 25 Seiten. Ich kann sagen von dem Lesen des Berichtes, dass an mehreren Stellen sehr explizit auf randomisierte kontrollierte Studien abgehoben wurde, nicht so eindeutig, wie Sie es jetzt gesagt haben. So kam es mir vor. Wenn wir uns alle einig sind, ist es ja hervorragend oder ist es eben so, weil das andere wäre ja, dass wir heutzutage bei einem B12-Mangel, wenn wir den diagnostizieren, oder auch einem der anderen grundsätzlich behandelbaren Therapiestrategien, wir nicht sagen könnten, die Hälfte behandeln wir, die andere nicht.

Ich hatte dazu noch eine Frage. Wir haben das nicht reingeschrieben, aber im Ausschluss der Publikation, weil ich da immer involviert war, wie Sie sagen, retrospektiv. Es gibt ja dieses Land Katar, wo die Homocystinurie keine seltene Erkrankung ist, sondern ein paar Hundert, wo wir diese Methoden, also unser Labor, entwickelt hat, ich glaube, 2010. 2010 haben wir angefangen mit einem nationalen Screening. Das ist natürlich eine besondere Population, hat aber den Vorteil, die ist nicht so groß wie Köln. Da ist alles in einem Zentrum, also die Erfassung ist perfekt. Ich war da gar nicht persönlich mehr involviert. Wir haben das Screening da eingeführt, die haben die Behandlung eingeführt und haben aber mal Vorher/Nachher publiziert. Zumindest in Katar sieht man die Menschen, die unbehandelt sind auf der Straße mit den schweren Schäden und die Kinder. Ich war dann ja öfter da, und ich habe die Publikation natürlich gesehen, habe sie aber nicht mitgeschrieben. Die sind alle gesund. Da würde mich interessieren, warum man ... Ich dachte, die wurde nicht genommen, weil das nicht randomisiert wäre oder nicht parallel. Also, da gab es einen Zeitpunkt, wo alle katarischen Kinder untersucht wurden, und alle katarischen Kinder wurden behandelt und das auch gut. Es gibt einen Elternverein. Die älteren sind jetzt halt um die 13, die jüngeren das. Die gleichen Familien oder bzw. auch sonst sind schwer eingeschränkt. Das ist ja in einer sehr umschriebenen Kohorte. Jetzt ist Arabien sicher schwierig für Evaluationen, aber gerade da ist das eigentlich nicht, weil das ist ein sehr gutes Gesundheitssystem, die sind alle in einem großen Zentrum, sowohl die im Screening gefundenen ... Die sind perfekt gefunden und perfekt behandelt. Das wurde, so viel ich weiß, in einem Journal-of-Inherited-Artikel dargestellt. Der wurde ausgeschlossen. Das wäre ja genau das, was Sie in Anregung hätten, dass man eine Population eine Zeit lang auf einmal das Screening einführt und dann kontrolliert man und nennt alle und evaluiert die.

Moderator Stefan Lange: Gut. – Frau Zens, wollen Sie was dazu sagen?

Yvonne Zens: Ich vermute, Sie meinen die Arbeit Al-Dewik.

Georg Hoffmann: Also, die ganzen arabischen Namen. Es gibt nur eine Arbeit, die ist dann eben 2020 erschienen, vielleicht auch 2019, weil es nicht meine Publikation war, aber ich kenne die eben ganz gut, die Publikation auch.

Yvonne Zens: Also, ich bin mir nicht sicher, ob es wirklich Al-Dewik ist, aber die katarische Population, die haben wir bewertet und die finden Sie in der Liste der ausgeschlossenen Dokumente. Die haben wir definitiv bewertet, und die ist uns bekannt.

Georg Hoffmann: Da war jetzt einfach die Frage, weil Sie es ja auch angesprochen hatten, warum. Es ist ja eine retrospektive und eine prospektive Verfolgung und Evaluation der Patienten, die auch beschrieben sind. Da würde mich interessieren, welche Gründe man sagt, dass man die ausschließt.

Yvonne Zens: Verzeihen Sie mir, dass ich das aus dem Kopf im Detail nicht sagen kann. Wir haben 6000 Referenzen bewertet. Aber ich bin mir sicher, dass wir die im Volltext bewertet haben und der Ausschlussgrund dokumentiert ist in den jeweiligen Listen.

Georg Hoffmann: Ich habe es nicht vorliegen.

Moderator Stefan Lange: Okay, wir nehmen jetzt erst mal den Hinweis auf, Herr Hoffmann, können das jetzt ad hoc – da bitten wir um Verständnis – nicht en détail klären. Wir werden das selbstverständlich noch mal prüfen, und dann taucht das auch in der Dokumentation auf. Wenn wir feststellen, vielleicht haben wir uns da vertan – das wollen wir ja gar nicht ausschließen –, dann würde das natürlich zu einer entsprechenden Anpassung führen. Ich gehe im Augenblick nicht so davon aus, weil uns das relativ selten passiert. Da wird schon online nachgeschaut. Besser in Ruhe klären, nicht, dass etwas auf einer halbgen Basis diskutiert wird.

Herr Eber.

Stefan Eber: Es geht ja auch wesentlich darum: Was haben sich für Neuerungen ergeben gegenüber den Möglichkeiten, die das IQWiG vor einem Jahr hatte gegenüber der jetzigen Situation? Ich vertrete ja die 11 500 Kinder- und Jugendärzte, um im Auftrag vom Vorstand uns klar auszusprechen, warum es für uns so ein großes Anliegen ist.

Die Ernährungsgewohnheiten ändern sich derzeit dramatisch durch Empfehlungen vom Ernährungsministerium, auch durch andere Empfehlungen, sodass wir in den letzten drei Jahren doppelt so viele Säuglinge und Neugeborene in meiner Praxis sehen als in den vorherigen drei Jahren, dadurch, dass eben sehr viele Mütter nicht mehr so viel Vitamin B12 weitergeben, wie es früher der Fall war. Hier sehen wir eine starke Notwendigkeit der Erweiterung über die genetisch bedingten Defekte hinaus, die sehr häufigen angeborenen erworbenen Vitamin-B12-Mängel, die – das können wir zeigen; ich bekomme die Patienten nur zugewiesen, wenn sie Symptome haben – im ersten Jahr milde oder mittelschwer symptomatisch werden. Wir haben also eine starke Veränderung und dementsprechend auch Veröffentlichungen, die erst jetzt, 2023, erscheinen, bzw. Auswertungen, die wir selber

gemacht haben, die vor zwei, drei Jahren noch gar nicht diese Bedeutung hatten, die angeboren erworbenen Vitamin-B12-Mängel, auf die ich später gerne noch mal eingehe.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank, Herr Eber. Sie hatten diese Problematik ja auch in Ihrer Stellungnahme schon adressiert. Wir haben das wohl verstanden. Gleichwohl bleibt natürlich die Frage: Gibt es dafür einen Hinweis – oder wie auch immer wir das nennen – für einen Nutzen, das so frühzeitig zu erkennen mittels eines Screenings und dann gegebenenfalls auch zu behandeln. Aber auf den Punkt kommen wir – vielleicht nicht so in der Spezifität – gleich noch.

Ich würde jetzt trotzdem gerne mal ... Wir müssen aufpassen, dass wir uns nicht zerfasern. Unsere erste Frage war: Haben Sie Stellen gefunden, wo wir schreiben: „Hier muss man RCTs machen, sonst kann man nichts sagen.“?

Herr Hagedorn, Sie wollten noch was dazu sagen.

Tobias Hagedorn: Ich möchte nicht behaupten, dass drin steht, dass Sie RCTs fordern, aber ich nehme mal als Beispiel das Kapitel A2.6.6. Dort steht:

„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.“

Wenn wir aber doch von vornherein wissen, dass die RCTs de facto in dieser Fragestellung eigentlich kaum vorliegen werden – Sie sagten das ja in Ihrer Eingangsbemerkung, Frau Zens, sehr eindeutig, Sie haben gar nicht damit gerechnet, dass die kommen werden –, dann aber trotzdem darauf eingehen, dass eben die hohe Evidenz fehlt und es nur Publikationen mit einer niedrigen Evidenz für die Fragestellung gibt, dann wertet das ja das Gesamtergebnis der vorliegenden Studien insgesamt ab. Oder verstehe ich das falsch?

Moderator Stefan Lange: Dazu möchte Stefan Sauerland etwas sagen.

Stefan Sauerland: Herr Hagedorn, ich will noch mal das, was Frau Zens gesagt hat, präzisieren. Wir müssen ja gucken, ob es solche Studien gibt. Wir sind uns relativ sicher, dass es diese Studien in randomisierter Form nicht gibt, aber wir müssen eben eine 100%ige oder annähernd 100%ige Gewissheit dazu schaffen. Es kann ja sein, dass es irgendwo anders in der Welt eine Forschergruppe gibt, die das in der Vergangenheit vielleicht mal ganz anders gesehen hat und doch eine randomisierte Studie durchgeführt hat. Deswegen, wir gucken nach diesen Studien aus reinen Sicherheitserwägungen. Wir wollen diese Studien nicht verpassen, wenn es sie denn gibt.

Was Sie aus der Methodik des Berichts vorgelesen haben, das bezieht sich auf die Aussagesicherheit, die man aus solchen Studien ableiten kann. Da ist es nun mal so, dass die randomisierten Studien eine höhere Aussagesicherheit zulassen. Aber wir haben ja hier auch eine Situation, wo dramatische Effekte vorstellbar sind, deutliche, drastische Unterschiede, und das würde dieses Manko ausgleichen können.

In der Tat, wir würden eine höhere Aussagesicherheit oder verhältnismäßig hohe Aussagesicherheit aus nicht randomisierten Studien ableiten können, wenn es denn eben deutliche Unterschiede gibt. Das ist internationale Methodik, und das ist auch im IQWiG die Standardmethodik.

Moderator Stefan Lange: Frau Obeid.

Rima Obeid: Ich verstehe, dass wir uns einig sind über die RCTs und darüber, dass die nicht vorhanden sind. Von daher würde ich jetzt auf die Methodik gehen.

Moderator Stefan Lange: Entschuldigung. Ich würde gerne jetzt, damit wir das strukturiert machen können, den Punkt sozusagen abschließen, möchte mir aber trotzdem noch eine Bemerkung erlauben.

Sie haben das jetzt so gesagt, dass wir uns einig – in Anführungszeichen – sind, dass es die Studien nicht gibt. Das heißt aber nicht, dass sie nicht durchführbar sind. Es gibt schon aus der Vergangenheit in ähnlichen Settings solche Studien. Die berühmteste aus Deutschland interessanterweise ist die Neuroblastom-Studie, die nicht im strengen Sinne randomisiert war, aber ein prospektiver Vergleich verschiedener Bundesländer. Es ist also nicht völlig ausgeschlossen. Es ist eine Frage, wie man sowas aufsetzen, wie man so etwas finanzieren kann, aber es ist jetzt nicht völlig, sage ich mal, abstrus, diese Vorstellung zu haben.

Es ist ein anderer Punkt, wenn Sie sagen, wir haben einen Mangel festgestellt, und jetzt würden wir randomisieren „behandeln gegen nicht behandeln“. Da kommt man unter Umständen – da müssen wir uns noch darüber unterhalten, was tatsächlich genau „Mangel“ heißt – an ethische Grenzen. Die Frage, ob ich eine gesamte Bevölkerung screene oder eben nicht, also Status quo, den wir gegenwärtig haben, mit einem neuen Neugeborenencreening, kann man natürlich zunächst einmal vergleichend machen. Das würde nicht bedeuten, dass man erkannte Kinder nicht behandelt, sondern sie werden – in Anführungszeichen – nur nicht zunächst mal erkannt. Das vielleicht noch dazu. Das ist natürlich bei sehr seltenen Erkrankungen ein aufwendiges, nicht einfaches Unterfangen, aber das Neuroblastom ist auch nicht so irrsinnig häufig, glücklicherweise. Theoretisch denkt man wahrscheinlich, es ist vielleicht etwas häufiger und die Krankheit, über die wir reden, etwas seltener. Das habe ich jetzt nicht im Kopf. Ich wollte das einfach nur noch einmal gesagt haben.

Aber wir sind uns einig, es gibt für die Fragen, die wir jetzt in diesem Bericht beantworten wollten, solche Studien nicht, wir haben sie aber auch nicht gefordert. Das wollten wir einfach noch mal klarzurren und Sie bitten, wenn wir da irgendwo etwas geschrieben hätten, was uns gar nicht aufgefallen ist ... Das scheint aber nicht der Fall zu sein, sondern Sie hatten dieses grundsätzliche Vorgehen im Kopf, aber das ist eben unser Standardvorgehen und ist auch nicht völlig unlogisch.

Und es ist dann tatsächlich so – das hat Herr Sauerland gerade gesagt –, auch wenn man solche Studien nicht durchführen kann, nicht durchführt – über Verblindung und alle solche Dinge reden wir schon mal gar nicht –, dann heißt es einfach, sie sind natürlich anfälliger, dass irgendwelche Störgrößen dort eine Rolle spielen. Das ist einfach so. Da können dann diejenigen, die so eine Studie machen, auch nichts dafür, aber man kann es bei der Bewertung auch nicht völlig ausblenden.

Okay, jetzt wollten Sie noch einen Punkt ansprechen, Frau Obeid.

Rima Obeid: Ich möchte auf die Methodik zurückgehen. Weil es die RCTs nicht gibt –das ist halt Tatsache –, wertet das natürlich alle anderen Evidenzquellen auf. Meine Frage war, als ich den Bericht gelesen habe, oder mein Gefühl, mein Bauchgefühl sagt, Sie hatten diesen erworbenen B12-Mangel gar nicht so auf dem Schirm gehabt. Das taucht nicht in der Suche auf, zum Beispiel die Outcomes, die hier aufgelistet worden sind, also nach den PICO-Kriterien. Die sind auch nicht in den Suchbegriffen drin, die Patienten-Outcomes. Ich habe ein Flowdiagramm vermisst. Ich habe Arbeiten gefunden, die Sie nicht gefunden haben. Und ich habe nach Begründungen gesucht, warum Sie Arbeiten ausgeschlossen haben. Eigentlich gehört auch dazu, dass Sie die Begründung ... Wenn Sie in einer Volltextphase sind und Sie wissen, die Arbeit passt nicht, dann muss man auch wissen, warum Sie die Arbeit ausgeschlossen haben. Das habe ich vermisst.

Ich habe jetzt hier konkret zwei Studien gefunden, die Sie nicht in Ihrer Suche gefunden haben, auch nicht unter den ausgeschlossenen. Selbst da, wenn die Studien neuer waren als Ihre Suche, könnte man theoretisch ein Update von der Suche machen.

Moderator Stefan Lange: Okay. Erst mal vielen Dank für den Hinweis. Ich überlege gerade, ob wir das jetzt besprechen. Können wir machen.

Frau Zens, können Sie was dazu sagen? Ich bin relativ sicher – das sage ich jetzt mal ganz offen –, dass es – das ist in allen unseren Berichten entsprechend beschrieben –auch ein Flowdiagramm gibt. Herr Sauerland zeigt es gerade. Aber vielleicht können Sie kurz dazu noch was sagen.

Yvonne Zens: Frau Obeid, Sie waren da sehr klar in Ihrer Stellungnahme. Wir haben das verstanden, haben das geprüft und werden das im Rahmen der Erstellung des Abschlussberichts auf jeden Fall aufgreifen und dann darlegen, wo Sie das finden.

Rima Obeid: Es geht konkret auch um zwei andere Studien außer die, die ich zitiert habe. Ich kann Ihnen die PMID anschließend schicken oder jetzt, wie Sie möchten.

Moderator Stefan Lange: Ich würde mal sagen, wir arbeiten TOP nach TOP ab. Die Frage, ob es tatsächlich noch Studien gibt, die wir nicht berücksichtigt haben, stellen wir noch in einem etwas anderen Kontext, können wir auch noch mal unter „Verschiedenes“ ansprechen. Wir sind natürlich dankbar, wenn Sie uns einen Hinweis geben. Üblicherweise schauen wir auch noch mal, ob es aktuelle Evidenz gibt. Wenn Sie uns da, wie gesagt, einen Hinweis geben können, das ist ja wunderbar, das nehmen wir dankbar an.

Frau Zens, wollen Sie noch was dazu sagen?

Yvonne Zens: Nein.

Moderator Stefan Lange: Nein. – Dann machen wir mit dem zweiten Unterpunkt weiter.

Yvonne Zens: Ich hatte ja zwei Fragen angekündigt. Nach der Klärung der ersten schließt sich unweigerlich die Frage an, was denn Ihrer Meinung nach ein angemessenes Studiendesign ist, das für eine Ableitung eines Nutzens oder eines Schadens einer solchen Screeningmaßnahme in Frage kommen würde.

Moderator Stefan Lange: Herr Hoffmann.

Georg Hoffmann: Wenn eine B12-Defizienz beim Neugeborenen festgestellt ist, und wir kennen ja historisch Berichte von schwer verlaufenden und bleibenden Schäden, wenn die Kinder erst im Verlauf des ersten Lebensjahres oder der ersten anderthalb Lebensjahre auffällig werden ... Das sind sehr unspezifische Symptome. Jeder, der lange genug Pädiatrie macht, erlebt immer wieder Kinder, die aufgrund eines schweren B12-Mangels nicht gedeihen, Dystrophie. Also, der B12-Mangel ist ja das ganze Leben über ungesund. Ich als älterer Herr würde eine Myelose kriegen, aber in der Neugeborenenzeit besonders. Die wachsen nicht, die haben die Hirnatrophie. Sobald du B12 gibst, wachsen sie, aber das Hirn wird nicht besser, und die behalten ihre schweren Symptome. Also, dass es schwere neurologische Erkrankungen aufgrund eines alimentären oder auch schon mütterlichen B12-Mangels gibt, ist in der Pädiatrie unstrittig und auch die Behandlung dann. Insofern könnte man da auch keine kontrollierte Studie machen. Das haben wir uns auch überlegt.

Es war bisher so, dass die – zu der Methodik kommen wir noch – Methodik nicht optimal war und nur wenige Screeninglabore B12-Mängel berichteten, die auch nicht so ausgeprägt sind

wie die genetischen Störungen. Das ist ja zum Glück bei vielen Erkrankungen so, dass alimentäre Störungen nicht ganz so schwer sind wie die gleichzeitig bekannten genetischen Defekte.

Wir hatten darum über ESPED, diese deutschlandweite Untersuchung, für zwei Jahre initiiert, um eben zu sehen, wie es ... Der B12-Mangel ist ja von Bevölkerung zu Bevölkerung unterschiedlich. In Katar gab es besonders viele auch, weil die sich teilweise so komisch ernähren. Wir haben das für Deutschland gemacht. Das ist eben 2021, 2022 an alle Kliniken gegangen. Es ist sogar, finde ich, besonders evident, weil wir ja nur schwere Verläufe genommen haben. Viele leichtere Verläufe findet man in Praxen wie bei Herrn Eber. Die kommen, und er bestimmt die Stellen und behandelt die dann. Man braucht ja mit einer alimentären Mangelernährung oder einem Vitaminmangel nicht in eine Klinik eingewiesen zu werden, sondern das sind Kinder, die eben wegen schwerer Symptome in die deutschen Kliniken kamen und dann als Ursache der schweren Symptome B12-Mangel festgestellt wurde, behandelt wurde. Das erschien uns als mehr oder weniger die beste oder eine sehr gute, wenn nicht die beste Methode, um dann eben Deutschland ungescreent versus gescreent zu vergleichen, weil die Kliniklaboratorien ... Da haben wir nur ein Problem in Nordrhein-Westfalen, weil da unterschiedliche Laboratorien arbeiten.

Das war der Ansatz, um eben in einem deutschen Setting oder für das deutsche Setting für den Bereich der so schweren Krankheitsmanifestation, dass sie stationäre Aufnahmen und Behandlungen erforderlich machen, das abzufragen. Das Ergebnis war eben erst 2023 klar. Bis 12/22 war das eingeschlossen in die ESPED. Jetzt ist es eingereicht bei Pediatrics. Das war die Überlegung, das so zu machen.

Wir hatten bei unseren Kindern dann auch geschaut, dass wir eine orale Substitution ... Wir haben die Kinder ja in der Studie drin und sehen die immer wieder. Wir konnten dann entwickeln, dass man mit einer oralen Gabe, also ein paar Tropfen B12, genauso gut arbeiten kann wie mit der intramuskulären. Das war bis dahin der Standard, dass man gesagt hat, der hat jetzt einen schweren B12-Mangel, der muss intramuskulär behandelt werden. Damit verschwindet das erst recht auch wieder aus der Klinik, weil orale Tropfen kann jeder geben, also jeder, der weiß, was im Tropfen drin ist.

Das ist eigentlich die Zusammenfassung, dass wir angefangen haben, uns da, als wir sicher waren, dass die neue Methodik, die verbesserte Screeningmethode wirklich die B12-Mängel findet und nicht nur als Beigabe mit den genetischen Defekten, die ja unmittelbar sind ... Also, ob man jetzt einen genetischen Defekt hat und kein B12 verwerten kann oder kein B12 in der Nahrung hat, ist dann im Stoffwechsel und in der Pathophysiologie am Schluss das Gleiche. Als wir uns dann mehr darauf kapriziert haben, haben wir das als Methode angesehen, über die ESPED das zu machen.

Ich erinnere mich, dass wir 2001 überhaupt – auch wieder in Deutschland – das erste Mal die Tandem-Massenspektrometrie gemacht haben, noch mit anderen Geräten, sehr viel unempfindlicheren Geräten. Da waren Studien in München und Heidelberg. Da haben wir 2005 auch über die ESPED das ungescreente Deutschland verglichen. Ich selber komme ja aus Niedersachsen so wie Herr Das. Da hat man dann gesehen, dass die Krankheiten, die dann auch sofort ins Screening kamen, zu schweren Manifestationen im ungescreenten Deutschland geführt haben, mit Todesfällen und schweren bleibenden Schäden, während im gescreenten Deutschland das weg war. Das war im Grunde eine Duplikation oder eine Wiederholung des Ansatzes. Ich wüsste jetzt nicht, wie wir anders hätten vorgehen können.

Wir hatten gezeigt, dass die orale Substitution sehr ausreicht. Die Kinder sind sowohl vom Stoffwechsel, auch von der Langzeitentwicklung her völlig gesund. Da ist kein einziges, was noch einen Schaden bekommen hat oder entwickelt hat. Und wir müssen ja davon ausgehen, das sind ja Ernährungssachen. Wenn die jetzt gut substituiert sind – die Familien sind auch noch mal informiert, dass sie B12 geben sollen, also in normalen Maßen, die brauchen ja nicht dauernd diese Tropfen zu nehmen –, dann ist das Kind für die nächsten paar Jahre gesund. Was dann später passiert, wenn es sich wieder pathologisch ernährt oder eben als alter Mensch ... Das ist ja keine genetische Erkrankung, aber wir wissen, dass es gerade in den ersten Lebensmonaten, in den ersten ein, zwei Jahren zu sehr schweren Manifestationen kommt, die wieder anders sind als später. Und die wollten wir angehen.

Moderator Stefan Lange: Okay. Erst mal vielen Dank. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass es in Deutschland Regionen gibt, wo gescreent wird, Labore, die das machen, und solche, wo das nicht passiert, und dass man das miteinander vergleichen würde. Das halte ich für einen sehr sinnvollen Vorschlag. Dann wären wir dankbar, wenn Sie uns Hinweise geben könnten, wo dann die entsprechenden Ergebnisse publiziert sind.

So, wie Sie es schildern, in irgendeiner Region, einem Teil Deutschlands wird gescreent, und es gibt dort praktisch keine Kinder mehr mit einer Manifestation eines Vitamin-B12-Mangels, und wir haben andere Regionen, da wird nicht gescreent, da gibt es noch so und so viele Fälle auf 100 000 oder 1 000 000 mit einem schweren Vitamin-B12-Mangel, dann würde uns das, glaube ich, weiterhelfen. Oder täusche ich mich, Frau Zens?

Yvonne Zens: Das würde uns vom Grundsatz her sehr weiterhelfen.

Moderator Stefan Lange: Okay, dann wären wir dankbar, wenn Sie uns ...

Also, was nicht ausreicht – das ist mir jetzt noch wichtig –, ist, wenn wir Daten haben, die einfach zeigen, es gibt so und so viele Kinder mit einem erworbenen oder angeborenen Vitamin-B12-Mangel. Das hilft uns nichts.

Georg Hoffmann: Das sind ja ESPED-Studien, und die Studie ist im ESPED, ist auch im Internet verfügbar. Ich glaube, wir haben auch die entsprechenden Daten. Da ist sie ja bewertet auch mit den entsprechenden Frequenzen. Die Publikation ist gerade eingereicht, also die Publikation in einem pädiatrischen Journal, aber der ESPED-Bericht ist ein mehrseitiger Bericht, der von der ESPED ja auch entsprechend bearbeitet ist und der im Internet verfügbar ist, aber auch eben erst seit Sommer 2023, weil die Studie ja eben bis Ende 2022 ging.

Moderator Stefan Lange: Okay, ich habe den Eindruck – Frau Zens nickt gerade –, dass wir diese Quelle tatsächlich gefunden haben, aber sie hat uns nicht geholfen.

Yvonne Zens: In wenigstens zwei Stellungnahmen wurde uns dieser Bericht genannt und auch mit zur Verfügung gestellt, sodass der in jedem Fall mitbewertet wird, aber die Publikation war da noch nicht mit dabei und ist auch noch nicht akzeptiert, wenn ich das richtig verstanden habe.

Georg Hoffmann: Die Publikation ist eingereicht und kommt jetzt auf so einen Preprint-Server. Da weiß ich nicht, ob Ihnen das hilft oder nicht.

Moderator Stefan Lange: Auf jeden Fall.

Georg Hoffmann: Ach so. Soll ich die dann schicken?

Moderator Stefan Lange: Gerne. Wir sind sehr dankbar.

Noch mal um es klarzustellen, Frau Zens, damit ich es auch verstehe: Für den Vorbericht lag uns dieses Ergebnis noch nicht vor.

Yvonne Zens: Nein.

Moderator Stefan Lange: Okay. Das heißt, wir werden das dann prüfen, sowohl den Bericht als auch gegebenenfalls eine auf dem Preprint-Server bereitgestellte Publikation. Vielen Dank dafür. Das hilft uns dann vermutlich sehr.

Herr Eber.

Stefan Eber: Ich finde es ja sehr schön, dass ich auch als Niedergelassener, also gewissermaßen als jemand aus dem praktischen Bereich, das ergänzen kann. Professor Hoffmann hat ja auf die schweren Fälle abgehoben. Wir sehen im Jahr 1000 zugewiesene Patienten mit irgendwelchen hämatologischen Erkrankungen. Davon haben 10 % einen Vitamin-B12-Mangel, und ungefähr ein Fünftel davon sind Kinder im Säuglingsalter und Kleinkindesalter. Die werden natürlich alle mit Beschwerden vorgestellt. Genau da möchte ich einhaken. Das sind kleinere Auffälligkeiten, gehäufte Infekte. Das sind Entwicklungsstörungen, leichtere Entwicklungsstörungen, die physiotherapeutisch derzeit behandelt werden. Das sind

Blutbildveränderungen mit Gerinnungsstörungen. Also, es gibt durchaus die leichten Auffälligkeiten. Die kommen natürlich nicht in die Klinik – die Prämisse ist ja heutzutage „ambulant vor stationär“ –, sondern die werden im ambulanten Bereich diagnostiziert und abgehandelt.

Hier sehe ich eine deutliche Veränderung, eine Verdoppelung der Zahlen eben durch Veränderungen in den Ernährungsgewohnheiten, die gar nicht berücksichtigt werden konnten. Auch der sogenannte Lancet-Artikel zu den Ernährungsempfehlungen berücksichtigt schlichtweg nicht, dass wir in Deutschland schon lange auf dem Weg zur fleischarmen Ernährung sind. Im Vergleich zu anderen Ländern essen wir nur die Hälfte davon. Und jetzt müssen wir als Kinder- und Jugendärzte Sorge tragen, dass eben auch die leichten Veränderungen, die gar nicht in die Klinik kommen, die in eine ESPED-Studie gar nicht einfließen, frühzeitig praktisch diagnostiziert und dann eben, wie Professor Hoffmann dargestellt hat, sehr einfach behandelt werden können auf sehr billige und sehr einfache Art und Weise.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank für das Statement. Ich meine mich zu erinnern, dass Sie das in ähnlicher Weise auch in Ihrer Stellungnahme geschrieben haben. Das haben wir, wie gesagt, wohl gelesen und auch zur Kenntnis genommen.

Das hat jetzt die Frage noch nicht so ganz beantwortet, was für eine wissenschaftliche Untersuchung man machen müsste – jetzt, bei allem Respekt, über Ihre Erfahrung hinaus –, die dann auch in der wissenschaftlichen Fachöffentlichkeit zur Verfügung steht, die uns eben zeigt, wenn man alle Kinder – und wir sprechen jetzt hier von Neugeborenen – systematisch auf diesen Mangel hin screenen, ob das dann tatsächlich einen Nutzen hat. Wir reden da nicht über Plausibilität. Das mag sich alles sehr plausibel anhören.

Der entscheidende Punkt ist – insofern ist es hilfreich, dass Sie darauf hingewiesen haben, dass es unterschiedliche Verlaufsformen gibt –, dass natürlich ein solches Screening auch Nachteile mit sich bringen kann. Das wird häufig ein bisschen vergessen. Man denkt immer, das kann doch eigentlich nur gut sein, je mehr Informationen desto besser. Das ist mitnichten so. Dafür gibt es zahlreiche Untersuchungen, nicht unbedingt spezifisch jetzt hier für die Fragestellung, die wir hier beantworten, aber dass es eben auch nachteilig sein kann. Das muss man miteinander ins Verhältnis setzen.

Je schwerwiegender sozusagen die Angelegenheit ist und sich dann, wenn das so ist, erledigt – in Anführungszeichen – hat, dann ist es natürlich viel leichter, nachzuweisen, das hat jetzt für die Kinder, auch wenn es nur wenige sind, einen großen Nutzen, der Nachteil für die anderen wird das vielleicht nicht aufwiegen. Wenn wir aber über weniger schwerwiegende Verläufe sprechen, dann brauchen wir tatsächlich auch härtere Belege als diesen mehr oder weniger historischen oder auch bedingt nur interpretierbaren prospektiven Vergleich. Da

muss man sich dann darüber unterhalten. Aber das macht die Gemengelage dann auch ein bisschen komplizierter.

Wir waren bei dem Punkt, was ein angemessenes Studiendesign sein kann, um den Punkt, den Sie jetzt adressiert haben, zu evaluieren. Da haben Sie jetzt nur gesagt, es gibt das Problem, dass also immer mehr Kinder sozusagen mit leichteren Verlaufsformen identifiziert werden bei Ihnen in der Praxis, aber das ist jetzt Ihr Erfahrungsbericht. Wie könnte man das jetzt strukturiert im Rahmen einer Studie evaluieren? Das war unsere Frage, jenseits einer idealerweise randomisierten Studie.

Stefan Eber: Ich glaube, da kann ich auf Herrn Hoffmann verweisen, die nachgewiesenen Fälle an Vitamin-B12-Mangel und eben die vierfach höhere verbesserte Versorgung der Kinder, die frühzeitig diagnostiziert wurden. Wir vom Berufsverband würden uns selbstverständlich einer solchen Studie anschließen, aber da müsste die Initiative, wenn es überhaupt sinnvoll ist, von der akademischen Medizin kommen.

Moderator Stefan Lange: Danke schön. – Frau Obeid wollte noch etwas sagen.

Rima Obeid: Ich glaube, wir müssen uns davon verabschieden, dass es eine perfekte Studie geben wird. Es gibt aber auch durchaus in der Epidemiologie einen Triangulation Approach zum Beispiel, dass man ... So geht das bei Erwachsenen genauso. Man screenet nach Symptomen nicht systematisch, man weiß nicht ... Die Kinder in der grauen Zone gehen ja nicht zum Arzt. Deshalb wird alles nach hinten verschoben. Aber man weiß, dass alle mit einem gestörten Stoffwechsel Probleme mit B12 haben. Man weiß aus anderen Studien, dass B12-Mangel entsprechend Symptome verursacht. Man weiß auch, dass, wenn man mit B12 behandelt, sowohl die biochemischen, aber auch die klinischen Symptome ... Man hat einfach diese Triangulation Approach eigentlich schon da. Von daher verstehe ich wirklich nicht, was man noch an Studien braucht. Jeder, der Stoffwechselstörungen hat, hat B12-Mangel und ist potenziell gefährdet. Da muss man nicht warten, bis das soweit ist.

Moderator Stefan Lange: Okay. – Herr Stefan Sauerland.

Stefan Sauerland: Frau Obeid, ich fand das jetzt alles sehr hilfreich, auch was Sie sagten, Herr Eber, dass es diese leichten Verläufe gibt. Sie haben ja aus den Ausführungen von Frau Zens und aus dem Bericht verstanden, dass uns vor allen Dingen daran gelegen ist, einen Vergleich herzustellen. Wir brauchen einen Vergleich. Der kann auch nichtrandomisiert sein, selbstverständlich, aber er muss zumindest irgendwie eine gewisse Fairness enthalten. Er darf nicht Äpfel mit Birnen vergleichen, um es auf Deutsch zu sagen. Und da sehe ich eben genau das Problem.

Sie sagen, die werden ja alle symptomatisch. Aber es gibt ja doch in diesen Erkrankungen sehr unterschiedliche Phänotypen. Diese Genotyp-Phänotyp-Verbindung ist sehr variabel. Ich weiß

nicht, wer von Ihnen, aber jemand hat eine schöne Publikation von Mütze et al. beigelegt, wo klar gesagt wird, dass da der natürliche Verlauf von verschiedenen Erkrankungen einfach auch noch relativ unklar sei, eben aufgrund dieses Problems. Das, was wir dann natürlich in diesen Studien als Problem haben, ist, dass wir Populationen vergleichen, die mit dem Screening gefunden werden, die dann auch sehr viele leichte Fälle beinhalten, während man das in der Vergleichsgruppe, wo nicht gescreent wurde, nicht findet, denn es gibt eben auch diese – Herr Eber, Sie sagten es – sehr leichten Fälle, die vielleicht gar nicht auffallen, die mit etwas Glück nur dem Pädiater auffallen, aber die würden in dieser Vergleichsgruppe dann wegfallen. Also, da sieht man enorme Schwierigkeiten, wirklich einen fairen Vergleich herzustellen, und dieses Problem ist, glaube ich, bei anderen Erkrankungen, die wir auch in der Vergangenheit schon bewertet haben, nicht so deutlich gewesen wie jetzt hier bei diesen Zielerkrankungen, wo einfach diese Genotyp-Phänotyp-Verbindung so variabel ist.

Moderator Stefan Lange: Herr Hoffmann.

Georg Hoffmann: Ich versuche, das noch mal darzustellen. Hier gibt es ja keinen Genotyp/Phänotyp. Der alimentäre B12-Mangel ist alimentär, je nachdem, was man isst. Und das ist natürlich gerade im ersten Lebensjahr sehr unterschiedlich. Wenn ein Kind zum Beispiel mit zwei Monaten abgestillt wird und kriegt Formula – da ist jede Menge B12 drin –, dann ist sowieso gut. Und dann gibt es im Extremfall – das weiß Herr Eber besser; ich habe es aber auch schon mal gesehen – Kinder, die bis fünf Jahre noch gestillt werden. Also, das sind alles so Sachen. Das hat nichts mit Genotyp zu tun, sondern im Grunde mit einer adäquaten Ernährung. Hier ist eben auch noch die Verbindung mit der Mutter, weil eben dann die Milch von Müttern, die B12-Mängel haben, B12-arm ist.

Ich wollte auch noch anregen, dass man schaut: Das Ganze hat sich ja entwickelt aufgrund von großen methodischen Fortschritten in der Erkennung der genetischen Erkrankungen, wo die Verläufe in Registern wirklich gut da sind. Darüber hatten wir ja auch noch mal eine Stellungnahme gemacht. Da fällt der B12-Mangel, weil es ja die gleiche Pathobiochemie ist am Schluss, aber nicht genetisch, auf. Wir haben uns da die Mühe gemacht oder haben das dann evaluiert, dass wir die gute Methodik entwickelt hatten mit der Homocysteinbestimmung, dass man dann auch in Absprache mit den hämatologischen Kollegen feststellen konnte, dass wir wirklich den B12-Mangel finden können in den ersten Lebenstagen. Und dann hängt ja das, was danach passiert, von der Ernährung ab. Wir könnten aber die anderen Erkrankungen gar nicht untersuchen und den B12-Mangel dann ... Also, wir haben ja dann in der Primäranalytik eine hohe C3, ein hohes Methionin, ein hohes Homocystein, weil das die Merkmale der genetischen Erkrankungen sind, die ja hier auch mitgefasst werden. Und das überlappt sich mit dem, je nachdem, wie schwer der B12-Mangel ist. Das heißt, wenn man den nicht einschließt, wird er trotzdem gefunden, wenn diese optimierte Methode genommen wird. Und die optimierte Methode braucht man auch für die genetischen

Erkrankungen. Die wurden damals 2005 – ich war ja damals auch schon im IQWiG und auch im G-BA, ausgeschlossen, weil unsere Methoden nicht gut genug waren. Und wir haben zu viele Falsch-Positive gehabt und zu viele Falsch-Negative. Und wir brauchen die Kombination dieser Metabolite, um für die genetischen Erkrankungen sicher alle zu finden und auch einen ganz niedrigen Falsch-Positive zu haben. Und dann fallen sogar noch mehr B12-Mängel nebenbei an.

Also, da komme ich ja auch her, dass wir das entwickelt haben. Und wir müssten auch über die anderen sprechen, weil die sind wieder 08/15, das Gleiche wie die Tyrosinämie, die dann 2017 reingekommen ist, sobald man die Methode hatte. Auch die Häufigkeiten sind ungefähr adäquat. Tyrosinämie – das weiß Herr Das viel besser als ich – ist, glaube ich, 1:100 000 oder ...

Anibh Das: 1:120 000.

Georg Hoffmann: Also, es ist genau wie Methylmalonazidurie, Propionazidämie. Die haben dann wieder Unterstufen. Da gibt es gute Registerstudien, die zeigen, dass die, wenn sie früh gefunden sind, gut behandelbar sind.

Also, das sind jetzt mehrere Krankheiten, die wir mit diesen drei Metaboliten finden und in dieser Sequenz der Analyse. Den B12-Mangel kann man gar nicht richtig rausnehmen, weil es ja dasselbe ist. Also, wir würden die Kinder in die schwereren Formen, wenn wir die dann sehen ... Mit dem positiven Screening-Befund schließen wir einen schweren B12-Mangel in die Differenzialdiagnostik ein.

Wir haben es hier jetzt dann, weil wir das ja als Studie – über 20 Jahre jetzt schon – ausführlicher gemacht haben, und haben jetzt auch mittelschwere insofern, als die Kinder schon biochemische oder hämatologische Auffälligkeiten hatten, aber manche eben nur biochemische, und haben denen dann, wenn wir wissen, das ist ein B12-Mangel – der ist ja nicht unbedingt alimentär, es kann ja auch von einer Mutter sein –, B12 gegeben und die auch nachverfolgt. Aber wir haben das Ganze ja eigentlich gemacht und nicht nur eigentlich, um die anderen schweren Erkrankungen, Homocystinurie, Methylmalonazidurie, Propionazidämie, zu finden. Und die sind ja hier auch mit beantragt.

Ich wollte nur noch mal klarstellen – auf die Methodik kommen wir wahrscheinlich noch –, dass man die nicht voneinander trennen kann. Also, wenn wir diese genetischen finden wollen, dann finden wir auch B12-Mängel. Es ist ein bisschen blöd, weil ich bin ja ein universitärer Klinikdoktor. Eigentlich interessiert uns B12-Mangel nicht. Uns interessiert ja auch nicht Adipositas. Das ist ja gerade kein Vorteil für die deutsche Pädiatrie, dass wir diese Art von Erkrankung gar nicht bei uns in der Klinik behandeln, sondern dann wieder nur die schwereren Fälle. Aber ich wollte nur sagen, dass wir nicht vergessen, wenn wir immer nur

B12-Mangel nehmen, dass das eigentlich ein Beiprodukt war, sowohl der Methodik als auch dann der Studien.

Moderator Stefan Lange: Okay. Vielen Dank, Herr Hoffmann. Wir wissen, der Bericht bezieht sich auch auf andere Erkrankungen. Insofern ist uns das schon bewusst, wobei ich glaube, die Befürchtung ist, dass wir da noch weniger wissen als jetzt zum B12-Mangel, aber das weiß ich nicht ganz genau.

Sie haben recht, aber das haben wir natürlich auch auf dem Schirm, dass wir sowohl die genetischen Mangelzustände als auch die erworbenen natürlich in dem Bericht betrachten als gegebenenfalls Screeninggegenstand.

Ich glaube, mit der Studienfrage haben wir uns jetzt ausreichend auseinandergesetzt. Für mich ist zugegebenermaßen, wie Sie das nennen, „Triangulation Approach“ ein neuer Begriff, aber gerne auch da noch mal einen Hinweis. Möglicherweise ist das aber auch nur eine Bezeichnung für etwas, was wir sowieso auf dem Schirm haben, aber das kann ich jetzt ad hoc nicht beantworten.

Gut, dann schlage ich vor, dass wir zum zweiten TOP kommen, der vielleicht noch ein bisschen das Ganze aus einer anderen Sicht heraus adressiert bzw. vielleicht auch sogar schon beantwortet ist. Das macht jetzt Herr Plinke.

2.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Relevanz des Heidelberger Pilot-Screeningprogramms für die Bewertung

Gunnar Plinke: Da wollen wir einfach noch mal über das Heidelberger Pilot-Screeningprojekt für die Bewertung sprechen. Da hatten Sie ja alle in den Stellungnahmen auf die Bedeutung des Heidelberger Screeningprogramms hingewiesen. Die Publikationen dazu sind uns ja in der Projektgruppe eigentlich auch schon bekannt. Wie den Methoden zu entnehmen ist, benötigen wir vergleichende Daten – darüber hatten wir eben schon gesprochen – von möglichst allen identifizierten Fällen, deren Daten möglichst vollständig erfasst sein sollen. Solche Daten liegen hieraus eben noch nicht vor. Wir haben eben schon über die ESPED-Auswertung gesprochen. Das wollen Sie uns ja noch zusenden in dem Kontext. Unsere Frage ist: Gibt es aus Ihrer Sicht in Zukunft tatsächlich eine vergleichende Analyse?

Georg Hoffmann: Ja, es gibt Publikationen – wir haben sie auch noch mal genannt –, wo im europäischen Kontext, auch im Weltkontext die Homocystinurie, diese seltenen Erkrankungen erfasst sind, die klinischen Symptome erfasst sind, auch die Verläufe erfasst sind und wo man sieht, dass die, die in den Gegenden, wo Neugeborenen-Screening ist – das ist ja nicht unbedingt nur Deutschland, das ist USA vor allem – sind, sich sehr viel besser entwickeln. Da gibt es dann wieder Untergruppen. Es gibt ja zum Glück für die Patienten auch B12 oder dann auch B6 abhängige genetische Erkrankungen, wo man mit pharmakologischen hohen Dosen

und gerade die, die – in Anführungsstrichen – keine Diät brauchen, und mit hohen Dosen Vitaminen – das sind die Cobalamindefekte – ... Da gibt es die Publikationen, die hier genannt sind, die auch den Langzeitverlauf zeigen und zeigen, dass die Patienten, die eben zum Beispiel nicht B12-responsiv sind bei der Methylmalonazidurie, einen sehr viel schlechteren Outcome haben, während die B12-Responsiven relativ einfach zu behandeln sind, dann schon in Spezialambulanzen.

In dieser Hinsicht würde ich doch auch noch mal ergänzen – ich habe es aber hier auch reingeschrieben –, dass Sie dem noch mal nachgehen. Wir hatten hier eine Arbeit. Die ist von 2016 und wurde ausgeschlossen wegen sogenanntem Nicht-INS1. Das heißt, das Kriterium war, dass die Arbeit sich nicht auf Neugeborene bezieht, aber in der Arbeit ist explizit eine Neugeborenenkohorte verglichen worden mit einer Nichtneugeborenenkohorte. Ich habe ja schon schriftlich gesagt: bitte überprüfen. Denn das steht in der Arbeit, schon im Abstract.

Gunnar Plinke: Genau, das wird sich klären. Genau darauf werden wir eingehen. Das haben wir auf dem Schirm.

Georg Hoffmann: Vielleicht doch noch mal als Ergänzung: Es gibt inzwischen längere, mehrere Arbeiten aus verschiedenen Ländern, die auch bei der Homocystinurie ... Die ist ja bei uns in Deutschland noch besonders exzessiv selten. Die ist in Irland sehr viel häufiger, nicht nur in Katar, in England, in USA. Da gibt es auch sehr gute Studien gerade bei der Homocystinurie, weil das eine sehr langsam verlaufende Erkrankung ist, wo man eben rechtzeitig, wenn man mit zwei, drei Monaten die Kinder findet, aber dass die, die erst nach mehreren Jahren gefunden werden, weil sie dann erst symptomatisch werden, schwerstgeschädigt bleiben ... Ich komme gerade von der internationalen Screening-Tagung in Sacramento, Kalifornien. Die war letzte Woche. Die USA und andere Länder, die für Homocystinurie screenen, sind jetzt dabei – darum war ich auch da –, ein verbessertes Protokoll zu machen. Also, ich kann das dalassen. Mit den jetzigen Protokollen in den Ländern, die mit Methionin screenen, werden 50 % der Kinder mit Homocystinurie nicht gefunden. Dafür haben wir eben das neue Protokoll. Das steht hier auch alles drin, dass die US-Laboratorien das auch umstellen wollen. Das ist ja nicht eine geniale Sache, sondern wir haben eben Homocystein reingebracht ins Protokoll als Second-tier. Das ist also weltweit, wird jetzt umgestellt auf diese Methode, die schon bei uns entwickelt wurde oder die wir mit Katar entwickelt haben. Darum haben wir sie seit 15 Jahren in Katar und dann bei uns in unseren Pilotprojekten drin gehabt.

Da gibt es Unterschiede zur klassischen Homocystinurie. Ich glaube, da ist Herr Das auch Spezialist.

Anibh Das: Nein.

Georg Hoffmann: Nein, hätte sein können. Aus Australien kommen große Studien, die zeigen, dass das Screening, wenn Patienten überhaupt da sind ... Wenn bei einem Patienten eine Krankheit natürlich 1:500 000 ist, aber wenn es umsonst kommt und mit einer sehr guten Präzision, dann würde ich auch sagen, die zwei Kinder, die in Deutschland geboren werden im Jahr, wenn die sowieso aufflacken, weil wir ... Diese Primärmetabolite messen wir ja im Neugeborenen-Screening. Wir müssen sie ausblenden. Das kostet gar nichts. Nur die Sekundäranalytik des Homocysteins ist neu. Wir haben die ausgeblendet in den Jahren 2005 bis jetzt, weil die Falsch-Positive hatten. Da dreht man sich im Kreis, weil wir eben nicht die ... Wenn wir die oberen 2 %, sage ich mal, Homocystein messen, dann haben wir keine Falsch-Positiven mehr und haben die echten und umgekehrt mit dem Methionin auch und mit dem C3. Das ist eine methodische Sache. Und die Geräte haben sich massiv verbessert. Wir waren die ersten, die das entwickelt haben, weil wir eben auf einmal in so einem Homocystinurie-Hotspot aufgetaucht waren und uns zweimal die Woche ein Flieger aus Katar die Proben gebracht hat für zehn Jahre, und jetzt ist es dann unten selber. Aber das wird jetzt auf der ganzen Welt umgestellt auf diese Methoden, und dann werden die auch die B12-Mängel wiederfinden, denn die hängen dann wieder zusammen. B12 ist dann immer dabei, aber für die anderen Krankheiten, MMA, also Methylmalonazidurie, Propionazidämie und Homocystinurie, gibt es unterschiedliche und auch schon über viele Jahre Studien, weil die unterschiedlich gut gescreent wurden. Also, die USA hat sich nie daran gestört, dass man so viele Falsch-Positive hat und hat immer MMA und PA gescreent, auch in anderen Ländern. Österreich macht es ja auch seit Jahren. Es ist ja nicht gerade ein großes Land. Und die Engländer und Irland screenen Homocystinurie. Also, da gibt es überall Sachen. Wir haben internationale Register, die auch evaluiert werden und die publiziert sind.

Moderator Stefan Lange: Also, noch mal: Die Frage war: Sie sagen das so. Wir haben da, glaube ich, sehr intensiv nachgeschaut, so, wie wir das vorhin versucht haben, zu skizzieren, wo Sie gesagt haben, ja, das ist jetzt da mit der Publikation auf dem Preprint-Server und dem Bericht, also der Vergleich von Gegenden, da wird gescreent, und dann gibt es andere Gegenden, da wird nicht gescreent, und wir sehen hier, ich sage mal, irgendein Krankheitsbild verschwindet quasi, Homocystinurie, und da bleibt es noch bestehen, es fallen immer mal wieder Kinder auf mit schwerwiegenden Formen der Homocystinurie. – Ich glaube, wir haben nach solchen Studien, behaupte ich, jetzt mal gesucht, wir haben sie nicht gefunden. Wenn Sie uns also Hinweise darauf geben können ... Also, die 2016er-Studie hatten Sie gerade schon gesagt. Die haben wir auf dem Schirm. Darauf brauchen Sie nicht noch mal hinzuweisen. Sie sagen, es gibt auch noch zahlreiche andere. Ich bin da jetzt gerade so ein bisschen skeptisch. Möglicherweise reden wir auch von verschiedenen Dingen. Also, wir waren ja jetzt bei der Heidelberger Studie. Das ist unsere Frage gewesen, aber die ist ja auch teilweise jetzt schon beantwortet, habe ich den Eindruck. Wenn Sie uns jetzt darüber hinaus noch was nennen können, gerne, ich fürchte nur, dass dann unter Umständen andere Gründe für uns ein Problem darstellen, aber das werden wir dann noch mal schauen.

Jetzt wollte Herr Sauerland noch was dazu sagen.

Stefan Sauerland: Ich wollte noch mal ganz konkret nachfragen: Sie hatten ja auf diese ESPED-Auswertung hingewiesen, die sich vor allen Dingen mit dem Vitamin-B12-Mangel beschäftigt. Da gibt es – so haben wir das verstanden – eine Vergleichsanalyse, wo tatsächlich – ich habe die Zahlen herausgeschrieben – in der Neugeborenen-Screeninggruppe nur noch 4 von 700 000 Kindern einen symptomatischen B12-Mangel entwickelt haben, während das in einer Vergleichsregion, wo nicht gescreent wurde, mit 14 von 600 000 Kindern deutlich häufiger war. Also, das ist etwas, was uns in der Tat interessiert. Wichtig wäre halt, dass da Gruppen verglichen werden, die erkennbar auch vergleichbar sind. Das ist bei deutschen Ländern oder Regionen natürlich erst mal erwartbar. Und das Zweite, was uns wichtig wäre, ist, dass dann diese Symptomatik, die dort auftritt, auch wirklich etwas ist, was eine Relevanz hat. Also, da sind in vielen Studien, die uns begegnet sind, oft die Endpunkte sehr unscharf definiert, da wird dann irgendwie von irgendwelchen Gedeihstörungen gesprochen oder irgendwelchen weiteren Symptomen, Anämie, Hypotonie. All das sind Punkte, wo wir erst mal sagen: Na ja, nicht jede Anämie ist patientenrelevant. Also, es wäre schön, wenn das aus der Publikation, die dort unterwegs ist, wenn ich Sie richtig verstanden habe, auch wirklich klar hervorgeht, dass man genau das, was Herr Eber berichtet hat, reduzieren kann, nämlich ein Symptomatischwerden dieser kleinen Kinder.

Georg Hoffmann: Vielleicht kann ich kurz dazu sagen: Diese ESPED hat nichts mit den genetischen Erkrankungen zu tun, gar nichts. Es ist ausschließlich der B12-Mangel. Der kommt ja irgendwo durch den Darm. Irgendwo ist er alimentär. Es gibt auch genetische Defekte der B12-Aufnahme. Das ist wieder was anderes. Das wäre wichtig. Da ist, glaube ich, eine leichte Hypotonie. Da steht da alles drin. Und die waren schwerkrank, weil die ja auch in die Klinik kommen. Also, mit ein bisschen Hypotonie gibt es dann Krankengymnastik. Da freuen sich auch wieder alle. Da gibt es auch keine evaluierten Studien. Auch gesunde Kinder, wenn man die beturnt, entwickeln sich schneller als jemand, der keine Turnübungen macht. Das ist ein bisschen böseartig. Und dann kann sich auch wieder was verbessern. Also, die müssen Sie sich jetzt erst mal in Ruhe angucken. Und die liegt ja auch daran, dass das jetzt erst publiziert oder noch nicht mal publiziert, aber im ESPED da ist.

Und das andere sind internationale Studien. Die – da muss ich jetzt gucken – Homocystinurie ist schon länger publiziert worden. Ich weiß nicht, ob die ... Wir haben ja einige ergänzt, und die anderen sind eben in den Registern drin. Wir haben Übersichtsarbeiten angeregt. Da müsste ich jetzt überprüfen, welche Arbeiten noch mal da sind. Wir haben ja noch welche genannt hier, auch in den Kommentaren, die ja noch nicht ausgewertet sind. Aber das sind keine, wo man in Deutschland die Bereiche vergleicht, die gescreent wurden und die, die nicht gescreent wurden, weil das sind ja auch sehr seltene. Aber es sind die gleiche Problematiken mit den Krankheiten, kann ich nur sagen – da können Sie auch noch nachschauen –, die wir

bei der Tyrosinämie hatten. Dann gibt es Studien eben gerade zur Homocystinurie auch aus den anderen amerikanischen Ländern ...

Moderator Stefan Lange: Ich unterbreche Sie ungern. In der Tat, Sie haben uns in Ihrer Stellungnahme Referenzen genannt, die wir uns natürlich anschauen oder auch schon angeschaut haben. Aber noch mal: Es geht, und das muss jetzt nicht Deutschland sein, um Studien, die vergleichen, idealerweise natürlich in einer gewissen prospektiven Weise, da gibt es Regionen, wo auch immer, da wird gescreent, und es tritt praktisch kein Kind mehr mit einer schwerwiegend symptomatischen Homocystinurie auf, und dann gibt es Regionen, da wird nicht gescreent, und da haben wir die und die erwartbare Prävalenz oder Inzidenz. Nur um solche gehe es. Es geht nicht um Übersichtsarbeiten, es geht auch nicht darum, dass wir jetzt in irgendwelche Register reingucken, sondern wirklich wissenschaftlich publiziert, Peer Review. Das wäre jetzt für uns wichtig.

Jetzt noch der Herr Sauerland, und dann, glaube ich, müssen wir mal langsam zum Punkt kommen.

Stefan Sauerland: Ich wollte nur noch zwei Punkte klarstellen. Das eine ist natürlich diese Verbindung der verschiedenen Erkrankungsbilder über den Stoffwechsel. Das ist natürlich ein Bündel, das wir auch so erst mal nehmen müssen. Also, es ist jetzt nicht unbedingt die Erwartung, dass für alle diese Teilerkrankungen der Nutzen eines Screenings nachgewiesen werden muss. So ist zumindest meine Vorstellung.

Das Zweite ist: Frau Zens macht mich gerade darauf aufmerksam, dass, wenn Sie jetzt noch Texte, Manuskripte, Artikel nachliefern, Sie das bitte innerhalb der nächsten, sagen wir mal, zwei, drei Tage tun müssen, weil wir auch vom Gesetzgeber Fristen haben, in denen wir unseren Bericht fertigstellen müssen.

Moderator Stefan Lange: Danke, Stefan, das war tatsächlich noch mal ein wichtiger Hinweis. Es gibt ja schon seit etwas längerer Zeit klare Fristen, und die können wir dann nicht einhalten, wenn Sie sich jetzt eventuell aus welchen Gründen auch immer noch vier Wochen Zeit lassen müssten. Das wäre jetzt ein bisschen bedauerlich, wenn Sie das gedacht hätten. Vielleicht bis Ende der Woche oder so, das wäre toll. Dann wären wir Ihnen sehr dankbar.

Ich persönlich habe jetzt sehr viel mitgenommen. Manches war vielleicht der Projektgruppe sowieso schon bekannt. Klar, sie hat sich die Stellungnahmen auch schon angeschaut. Wir sind sehr gespannt, was Sie uns gegebenenfalls noch an zusätzlichen Hinweisen geben können.

Das wären jetzt von unserer Seite die Punkte gewesen.

Jetzt rufe ich auf:

2.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Verschiedenes

Herr Hagedorn, Sie hatten gebeten, dass wir noch mal auf den Punkt „Patientenperspektive“ eingehen.

Tobias Hagedorn: Vielen Dank für die Gelegenheit. Ich möchte das erst mal ausdrücklich begrüßen. Wir haben uns im vergangenen Jahr sehr gefreut, dass Sie proaktiv auf uns zugekommen sind, uns eingeladen haben, Ihnen Mitglieder unseres Vereins, Patienten, zu vermitteln, die Ihnen für ein intensives qualitatives Gespräch zur Verfügung stehen. Das ist keine triviale Aufgabe – das muss man ganz klar sagen –, weil für diese Familien bedeutet das, dass sie zurückgehen an den Tag X, wenn man so will, dass sie sich mit den Dingen, die sie damals durchlebt und durchlitten haben, sowohl psychisch als auch emotional noch mal auseinandersetzen.

Wir haben drei Familien gefunden für die genetischen Erkrankungen, die das alle gemacht haben, die das bewusst gemacht haben, auch mit der klaren Zielsetzung, für nachfolgende Patientengenerationen etwas zu erreichen. Noch mal: Wir sind sehr dankbar dafür, dass wir diese Gelegenheit bekommen haben und dass das IQWiG Patientenperspektive ernst nimmt.

Ein bisschen enttäuscht waren wir dann, als wir gelesen haben, dass in Ihrem Vorbericht tatsächlich diese Patientengespräche erwähnt werden, aber eben nur mit dem Fakt, dass sie stattgefunden haben. Das ist jetzt keine Frage der grundsätzlichen Methodik aus meiner Sicht, sondern bezieht sich hier ganz konkret auf diesen Bericht. Wie gehen die Patientenperspektiven ganz konkret für diese Fragestellung, die hier war – und es geht ja auch um die Bewertung nach Patientenrelevanz –, in Ihre Nutzenbewertung eines Neugeborenen Screenings für diese vier Zielerkrankungen, die hier auf dem Tisch liegen, ein?

Wir hätten uns gewünscht, dass sie inhaltlich in dem Vorbericht gewürdigt sind, damit wir dann auch verstehen können, warum sie eventuell eben keinen Ausschlag gegeben haben, in welche Richtung auch immer, oder warum sie einen Ausschlag gegeben haben. Das wird aus dem Bericht, so wie ich ihn bis jetzt gelesen habe, an keiner Stelle deutlich, es sei denn, Sie zeigen mir jetzt doch eine Stelle, die ich vielleicht übersehen hätte.

Das ist tatsächlich etwas, was wir ein bisschen bedauerlich finden. Die drei Familien waren natürlich sehr enttäuscht darüber. Das können Sie sich vorstellen. Aber darum geht es hier nicht. Die Frage, die sich aus unserer Sicht stellt, ist: Sie haben ja zusammenfassend in Ihrem Vorbericht festgestellt, dass Sie keine wissenschaftliche Evidenz in der Literatur gefunden haben, weder für den Schaden noch für den Nutzen. Wenn das aber doch das eigentliche offene Ergebnis ist – ich übersetze das jetzt mal laiensprachlich: Wir wissen es nicht – und gleichzeitig die Patientenrelevanz in der Aufgabenstellung ausdrücklich genannt wird, dann müsste ja das, was aus den Patientengesprächen herausgekommen ist, auch eine entsprechende Würdigung finden. Und das Ergebnis dieser Patientengespräche – wir haben

mit den Familien natürlich im Nachgang gesprochen – ist, wenn ich das richtig zusammenfasse, sehr eindeutig gewesen.

Ich möchte nur an einer Stelle etwas mitteilen, was mir gesagt worden ist. Es ist ausdrücklich betont worden, dass die Unsicherheit der Diagnosestellung in Bezug auf die Zukunft psychisch für alle Familienmitglieder belastend war, dass erst die Diagnosestellung die Türen zur Unterstützung der Kinder und ihrer Eltern auch über die medizinische Behandlung hinaus geöffnet hat. Und die Patientengespräche lassen sich aus meiner Sicht in einem ganz eindeutigen Satz zusammenfassen, der gar nicht missinterpretiert werden kann: Die Chancen der betroffenen Kinder dürfen nicht von dem Glücksfall abhängen, dass im Einzugsgebiet des Geburtsortes ein modellhaftes erweitertes Neugeborenencreening stattfindet oder nicht.

Das ist, glaube ich, eine sehr eindeutige Position, und die sollte auch in einem Bericht und in einem Nutzenbewertungsbericht genannt werden. Da würde ich mich freuen, wenn Sie mir da eine Antwort geben könnten, warum das nicht passiert ist.

Moderator Stefan Lange: Vielen Dank, Herr Hagedorn. – Stefan Sauerland möchte gerne etwas dazu sagen.

Stefan Sauerland: Ich will mich nicht vordrängeln, aber ich möchte es ganz gerne versuchen.

Als Erstes freut es mich, dass Sie den Eindruck haben, dass wir an Patientenperspektive interessiert sind. In der Tat, das ist uns sehr wichtig. Wir waren sehr dankbar und sind sehr dankbar, dass sich diese drei Familien bereit erklärt haben, ihre Erfahrungen, ihre individuellen Probleme mit der Erkrankung, mit der diagnostischen Unsicherheit etc. uns mitzuteilen. Das ist ja ein sehr vertrauensvoller und auch persönlicher Austausch, der da stattfindet. Insofern sind das Dinge, die jetzt nicht irgendwo protokolliert werden. Das ist, glaube ich, auch klar.

Was wir aber betonen müssen, ist: Unsere Berichte enthalten Fakten und Werturteile. Für den Teil der Fakten brauchen wir das, was wir Evidenz nennen. Wir brauchen dafür Daten. Diese Daten müssen am Ende bewertet werden. Da gibt es verschiedene Ergebnisse, da gibt es verschiedene Unsicherheiten, da gibt es Vorteile, da gibt es Nachteile. All das muss gegeneinander abgewogen werden. Gerade für diese Abwägung ist uns die Patientenperspektive sehr wichtig: Wie schlimm ist dieser Endpunkt? Wie riskant ist diese Erkrankung in der Folge? Wie belastend ist eine Intelligenzminderung? All das sind Punkte, die uns sehr interessieren und die wir natürlich am Ende berücksichtigen müssen. Aber gleichzeitig ist das, was sie als Erfahrung mitteilen, was wir dort an Berichten hören, für uns erst einmal keine Evidenz im engeren Sinne. Das sind Einzelfallberichte, die beschreiben, wie ein Verlauf war. So etwas findet man auch in der Literatur, wo dann nicht drei Familien, sondern gleich 20 oder 50 Familien beschrieben werden mit verschiedenen Erkrankungen, wo

wir aber dann auch darauf gucken müssen, was denn der Vergleich wäre. Natürlich haben diese Familien auch einen Vergleich im Kopf: Was wäre gewesen, wenn? Das ist völlig unbenommen. Aber wir müssen eben hier das beschreiben, was sich aus den Daten ergibt, was wirklich belegbar ist. Deswegen ist dort irgendwo eine Grenze.

Die Patientenvertretung ist ja auch im G-BA vertreten und kann dort auch noch mal ihre Position einbringen. Aber jetzt erst mal für die Feststellung der Fakten gibt es eben eine gewisse Limitation dieser Patientenerfahrung.

Ich hoffe, dass ich es richtig ausgedrückt habe. Ich gucke zu meiner Rechten.

Moderator Stefan Lange: Ja. Das war jetzt noch mal ein wichtiger Punkt, gerade das letzte auch, dass natürlich die Patientinnen und Patienten eine Stimme im Gemeinsamen Bundesausschuss haben. Wir teilen ja den Prozess in die Erstellung eines wissenschaftlichen Berichts – das nennen wir Assessment –, und dann gibt es die Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss – das ist dann die Bewertung oder die Würdigung, appraisal im Englischen, die dann zu einem entsprechenden Beschluss führt. Und da können eben neben den rein wissenschaftlichen Fakten noch andere Aspekte eine Rolle spielen, sozialer, ethischer, gesundheitsökonomischer, welcher Art auch immer.

Ich würde gerne trotzdem noch mal versuchen, das zu präzisieren. Unsere Vorstellung, die wir an dieser Stelle haben, ist die, dass wir sagen, wir, und ich glaube, dass üblicherweise auch denjenigen, die uns da freundlicherweise helfen, das auch so mitgeteilt wird, sowohl im Vorfeld als auch im Gespräch, wollen die Erkrankung besser verstehen und damit dann auch gegebenenfalls Aspekte in unseren Bericht mit aufnehmen können, die in Studien untersucht worden sind oder eben auch nicht untersucht worden sind, um dann entweder etwas Positives oder auch Negatives oder auch ein Defizit darzustellen.

Die Frage, ob eine neue Methode eingeführt werden soll aus Sicht der entsprechenden Vertreterinnen und Vertreter oder auch der Betroffenen, diskutieren wir dort nicht. Diese Perspektive können wir nachvollziehen, aber das ist auch nicht so ein Zweck dieses Gesprächs, weil wir uns das auch vorstellen können, dass es sehr, sehr viele Betroffene gibt, die sich das wünschen. Möglicherweise gibt es aber auch welche, die sich das nicht wünschen. Das hängt natürlich immer ein wenig auch vom Betrachtungsgegenstand ab, weil es durchaus Situationen gibt – ich weiß jetzt nicht, ob wir diese hier dazuzählen können –, wo es dazu unterschiedliche Ansichten gibt und wo vielleicht die Sachlage nicht so furchtbar klar ist und wo dann Menschen sagen: „Ja, das möchte ich gerne, dass das angeboten wird im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung“, wo aber unter Umständen genau die Evidenz sehr, sehr schwach ist, wo es Evidenz vielleicht sogar für einen Nachteil gibt, wenn man das macht.

Insofern sind wir dem gegenüber sehr reserviert. Sie haben das jetzt auch dargestellt, Sie haben das jetzt auch vorgelesen. Damit taucht es auch auf, aber das taucht jetzt in dieser Weise tatsächlich nicht in unserem Bericht auf. Jedenfalls haben wir das bis dato nicht so gemacht und werden das jetzt auch nicht ad hoc ändern. Aber ich glaube auch nicht, um das jetzt damit abzubinden, dass das irgendwie eine besondere Situation ist, die sich von anderen Bewertungsgegenständen irgendwie unterscheidet.

Tobias Hagedorn: Vielen Dank für die Erklärung. Ich möchte trotzdem anregen, dass Sie da noch mal die Überlegung durchführen, ob es nicht doch wenigstens Sinn macht, genau das, was Sie jetzt geschildert haben, wenn es auch nur in den Vorbemerkungen ist, darzulegen, dass diese Gespräche geführt worden sind, warum sie geführt worden sind und was aus diesen Gesprächen an Erkenntnis gewachsen ist, was dann anschließend in Ihrem wissenschaftlichen Bewertungsbericht wie berücksichtigt worden ist. Das wäre, glaube ich, etwas, was nicht zu viel verlangt ist angesichts der Tatsache, wie gesagt, dass sich die betroffenen Familien da auch entsprechend engagieren.

Noch einmal ganz konkret die Rückfrage an Sie, Herr Sauerland: Sie hatten gerade kurz in einem Nebensatz gesagt, dass diese Gespräche nicht protokolliert werden. Habe ich das richtig verstanden, dass zu diesen Gesprächen keine Aufzeichnung existiert, keine Zusammenfassung, keine Protokollierung oder wie?

Yvonne Zens: Herr Sauerland meinte vermutlich, dass es nicht ein Wortprotokoll gibt, wie wir das hier heute führen. Es gibt die Gesprächsnotizen.

Tobias Hagedorn: Eine Zusammenfassung.

Yvonne Zens: Ganz genau, die gibt es. Aber das ist ja was Grundverschiedenes.

Moderator Stefan Lange: Genau. Also, noch mal: Es gibt Notizen. Die werden aber auch nicht irgendwie miteinander abgestimmt oder so, dass dann wieder jemand sagt: „Das habe ich aber gar nicht gesagt“, sondern das ist etwas, was wir für uns als wesentliche Punkte noch mal aufschreiben. Und deswegen würden wir auch jetzt nicht, ich sage mal, expressis verbis irgendetwas aus den Notizen in den Bericht reinschreiben, auch nicht können, wie gesagt, weil wir diese Protokolle nicht abstimmen.

Herr Eber, Sie haben sich noch gemeldet.

Stefan Eber: Aus der praktischen Erfahrung heraus: Neben der Evidenz ist ja auch die Akzeptanz wichtig. Ich muss ja meinen Patienten und den Müttern gegenüber vertreten: Warum lasse ich jetzt unterschreiben, dass ein erweitertes Neugeborenen Screening gemacht wird? Beispiel ist die Sichelzellerkrankung, wo wir dem ländlichen Bewohner Niederbayerns klarmachen mussten, warum wir ein universelles Screening durchführen für eine Erkrankung,

die in der schwarzafrikanischen Bevölkerung gehäuft ist. Das ist nicht ganz leicht, das darzustellen. Also, die Akzeptanz, die durch die Patientenbefragung bekannt gemacht wird, hat doch eine genauso große Bedeutung für die Verwirklichung eines geplanten Screenings wie die Evidenz für das Screening. Es sollte daher zwar nicht Eingang finden in Ihre, sagen wir mal, Erklärung, aber natürlich im Hintergrund berücksichtigt werden: Ist denn das, was ich mache, sinnvoll? Wird es von den Kinderärzten, von den Hebammen, von den Gynäkologen protegiert werden?

Moderator Stefan Lange: Völlig richtig. Aber, wie gesagt, das ist ein anderer Verantwortungsbereich, in den solche Dinge einfließen. Niedergelassene Ärzte sind im Gemeinsamen Bundesausschuss auch vertreten, da sind auch die Krankenhäuser vertreten, da sind die Patientinnen- und Patientenvertreter. Insofern, dieser Schritt kommt ja noch. – Frau Obeid.

Rima Obeid: Ich möchte noch mal auf die Beschaffenheit der Evidenz zurückgehen, weil ich keine konkrete Antwort bekam. Sie haben hier Outcomes spezifiziert im Vorfeld, Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität usw. Diese Begriffe habe ich nicht in den Suchbegriffen gefunden, oder Sie haben es wahrscheinlich hier nicht ausführlich geschrieben, ich weiß es nicht. Inwieweit sind Sie sich sicher, dass Sie nichts übersehen haben, weil Sie diese Begriffe nicht in der Suche haben? Ich meine, wir könnten ein paar Arbeiten noch liefern, was wir halt auf Anhieb gefunden haben, aber wir können natürlich nicht sicher sein, dass die 6000 Arbeiten enthalten wirklich keine relevante Arbeit, wenn Sie diese Suchbegriffe nicht in Ihrer Suche hatten.

Moderator Stefan Lange: Ja, Sie haben recht, Sie haben eben die Frage gestellt. Wir können die, glaube ich, schon beantworten. Ich kann sie kurz beantworten. Aber ansonsten machen wir es sonst eher umgekehrt. Aber gut.

Nur so kurz: Wir suchen natürlich nach den Erkrankungen. Insofern müsste man damit eigentlich alles finden. Wenn Sie jetzt noch weitere Suchbegriffe dazunehmen, das würde bedeuten, dass Sie die Suche sogar weiter einschränken. Das heißt, sie wird dadurch nicht erweitert, sondern sie würde eingeschränkt. Insofern würde ein Verzicht auf die Aufnahme von weiteren Suchbegriffen – nehmen wir einfach mal den Begriff „Sterblichkeit“, „Mortalität“ oder „Intelligenzminderung“ – nicht etwa zu mehr Treffern führen, sondern unter Umständen zu weniger. Insofern können Sie, glaube ich, an dem Punkt beruhigt sein, dass das nicht irgendwie unsere, wie man das auch nennt, Sensitivität, also die Chance beeinträchtigt, dass wir relevante Studien finden.

Rima Obeid: Ja, aber ich kann nicht unterscheiden: Wie viel wurde ausgeschlossen in der Abstractphase und wie viel wurde wirklich in Volltext reingeschaut? Das ist das Entscheidende.

Wenn zum Beispiel das Wort „Mortalität“ nicht im Abstract steht, dann ist die Arbeit schon in der Abstractphase ausgeschlossen.

Moderator Stefan Lange: Nein, das ist ein Missverständnis. Sie können das auch nachvollziehen. Es ist in unseren Berichten üblicherweise so, dass genau dargestellt wird in diesem Flowchart: Soundso viele Treffer hat die Literaturrecherche, Referenzen. Davon wurden soundso viele nach Ausschluss von Duplikaten im Titel/Abstract Screening gefunden und dann entsprechend soundso viele ausgeschlossen, weil bestimmte Kriterien nicht erfüllt sind. Und dann kommt die Anzahl derjenigen, die im Volltext noch übriggeblieben und gesichtet worden sind. Und dort gibt es dann die spezifischen Ausschlussgründe, die genannt werden. – Das ist alles in unseren Berichten drin. Noch mal: Es werden keine Studien ausgeschlossen, weil im Abstract nicht der Begriff „Mortalität“ vorkommt.

Stefan Eber: Darf ich eine ganz kurze Bemerkung machen? Das gilt doch nur für die Boolean Search, was Sie sagen. Wenn ich nach den einzelnen Keywörtern suche, erweitere ich mein Screening. Wenn ich eine Boolean Search mache mit UND oder AND, dann verkleinere ich mein Screening.

Moderator Stefan Lange: Aber Sie können doch nicht ... Ich glaube, wir müssen das jetzt auch beenden. Wir können doch jetzt hier nicht über Literaturrecherche sprechen. Wir können doch nicht eine Suche nach „Mortalität“ machen. Dann kriegen Sie 30 Milliarden Treffer. Das ergibt doch keinen Sinn. Natürlich muss man das mit den Erkrankungen verknüpfen.

Okay. Wir haben den Punkt. Ich bin sehr sicher, dass wir das alles entsprechend dargestellt haben, so wie Sie sich das auch wünschen. Wenn Sie glauben – das sage ich jetzt auch noch mal –, dass es Studien gibt, die publiziert sind, die nicht gefunden worden sind durch uns oder die Sie nicht gefunden haben, wo wir aber dann feststellen können, warum wir sie nicht berücksichtigt haben, dann nennen Sie die uns gerne im Nachgang, nicht zu spät, wie Stefan Sauerland gesagt hat. Da sind wir sehr dankbar. Aber Ihre Sorge, dass wir irgendwie durch eine Nichtaufnahme von Suchbegriffen hier etwas verpasst hätten, die kann ich Ihnen tatsächlich nehmen.

Herr Hoffmann.

Georg Hoffmann: Kurze Frage dazu. Wir hatten ja auch schon abgestimmt, dass die Sachen, die in unserer spezifischen Antwort oder unserem Kommentar waren, jetzt sowieso noch mal nachgearbeitet werden. Dann brauche ich das ja nicht noch mal zu schicken. Die Frage ist, weil es ja innerhalb weniger Tage geht: Wo schicken wir es hin? Wenn ich an meine Institution denke, wenn da jemand im Urlaub ist, dann ist er erst mal zehn Tage weg. Wenn ich es diese Woche schicke, was ich ja machen will ... Ich glaube, da war noch einer. Also, wir gehen das durch. Es kann sein, dass von uns gar nichts mehr kommt, doch, die eine, die jetzt eingereicht

ist bei Pediatrics, und bei den anderen werde ich das aufgrund der Frage der Behandelbarkeit im Hinblick auf eine Frühdiagnose ... Es gibt ja auch Studien, wo man die Zweitkinder eben direkt bei Geburt diagnostiziert und dann auch nachverfolgt in Gegenden, wo kein Screening ist. Also, das würde ich noch mal nachgucken, dass wir das auch abgedeckt haben, auch in Ihrer bisherigen. Die ist ja sehr umfangreich. Das kriege ich alles hin. Nur, wo schicke ich es dann hin? Normalerweise schickt man es ja an eine Person, und ich weiß ja nicht, wer morgen noch da ist, sicher die Mehrzahl, aber manchmal ist auch einer weg.

Moderator Stefan Lange: Das können wir sofort sagen. Also, wir arbeiten tatsächlich weiter, auch wenn einzelne Menschen im Urlaub sind, sogar über Weihnachten, Neujahr. Da können Sie sicher sein. Da haben wir ausreichend Vertretung. Aber, Herr Plinke, Frau Zens, an wen soll das geschickt werden?

Gunnar Plinke: Das kann ich Ihnen kurz sagen: nmv-kontakt@iqwig.de. Darauf haben wir alle Zugriff. Da geht dann nichts verschütt.

Moderator Stefan Lange: Okay. Dann haben wir fast eine Punktlandung.

Ich bedanke mich bei allen für das Kommen, für das In-Kauf-nehmen der Mühe, hier nach Köln zu kommen, für die Teilnahme, für die für uns hilfreichen Beiträge und Diskussionen, für Ihre Stellungnahmen sowieso. Wir sind sehr gespannt auf das, was Sie uns gegebenenfalls kurzfristig im Nachgang noch schicken, und sehen dann, wie das dann von uns interpretiert werden kann.

Gute Heimreise. Tschüss!

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen	A 2
A.1.1 Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriums Medizin, Zentrallabor, Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS)	A 2
A.1.2 Deutsche Interessengemeinschaft Phenylketonurie und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e. V. (DIG PKU).....	A 9
A.1.3 Schwerpunktpraxis für pädiatrische Hämatologie, München / Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e. V. (BVKJ).....	A 15
A.1.3.1 Ergänzungen im Nachgang der Erörterung	A 23
A.1.4 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ).....	A 40
A.1.4.1 Ergänzungen im Nachgang der Erörterung	A 46

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriums Medizin, Zentrallabor, Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS)

Autorinnen und Autoren

- Geisel, Jürgen
- Hübner, Ulrich
- Obeid, Rima

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S22-02

Titel: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Obeid, Rima; Prof. Dr
Geisel, Jürgen; Prof. Dr.
Hübner, Ulrich; Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriums Medizin, Zentrallabor, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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.

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 Neugeborenen-Screening sicher entgangen. Wenn sich die Krankheit im Alter von ≤ 6 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.

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.

Das Neugeborenen-Screening 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.

Die Langzeit-Entwicklung von Patienten mit angeborenen Störungen des Intermediärstoffwechsels nach Diagnosestellung im erweiterten Neugeborenen-Screening 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 Neugeborenen-Screening entdeckt werden, davon haben 279 dieser Säuglinge einen neonatalen B12-Mangel ohne genetische Störung.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

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 Säuglinge sofort mit der B12-Therapie beginnen muss.

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.

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.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Pan Afr Med J. 2018 Jun 20;30:152. doi: 10.11604/pamj.2018.30.152.12046.
2. J Pediatr Neurosci. 2017 Oct-Dec;12(4):356-359. doi: 10.4103/jpn.JPN_35_17.
3. J Health Popul Nutr. 2014 Jun;32(2):367-71.
4. J Trop Pediatr. 2018 Aug 1;64(4):284-288. doi: 10.1093/tropej/fmx062.
5. BMJ Case Rep. 2011 May 16;2011:bcr0220113835. doi: 10.1136/bcr.02.2011.3835.
6. J Pediatr Hematol Oncol. 2009 Oct;31(10):763-5. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b7edb5.
7. BMJ Case Rep. 2009;2009:bcr06.2008.0235. doi: 10.1136/bcr.06.2008.0235.
8. Brain Dev. 2005 Dec;27(8):592-4. doi: 10.1016/j.braindev.2005.02.005.
9. Eur J Pediatr. 2005 Apr;164(4):257-8. doi: 10.1007/s00431-004-1616-5.
10. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003 Jan 31;52(4):61-4.
11. Muscle Nerve. 1999 Feb;22(2):252-4. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199902)22:2<252::aid-mus13>3.0.co;2-d.
12. Eur J Pediatr. 1992 Mar;151(3):218-20. doi: 10.1007/BF01954389.
13. Eur J Pediatr. 1991 Jan;150(3):205-8. doi: 10.1007/BF01963568.
14. Pediatr Hematol Oncol. 1989;6(2):161-72. doi: 10.3109/08880018909034282.
15. N Engl J Med. 1978 Aug 17;299(7):317-23. doi: 10.1056/NEJM197808172990701.
16. Nutrients. 2023 Jul 28;15(15):3355. doi: 10.3390/nu15153355.

A.1.2 Deutsche Interessengemeinschaft Phenylketonurie und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e. V. (DIG PKU)

Autorinnen und Autoren

- Hagedorn, Tobias S.
- Waldenspuhl, Andreas

Zusammenfassung der Stellungnahme der DIG PKU:

Als Selbstvertretungsorganisation der betroffenen Patientinnen und Patienten sowie ihrer Angehörigen freut sich die Deutsche Interessengemeinschaft für Phenylketonurie und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen (DIG PKU) e.V. über die Gelegenheit zur Stellungnahme zur vorläufigen Nutzenbewertung der Erweiterung des Neugeborenen Screenings um die Zielkrankheiten Vitamin-B12-Mangel, Methylmalonazidurie (MMA), Propionazidurie (PA) sowie Homozystinurie (HU) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

Die DIG PKU ist überrascht und kann nicht nachvollziehen, dass Nutzen oder Schaden der Erweiterung des Neugeborenen Screenings um die genannten Zielkrankheiten für das IQWiG unklar sind. Die DIG PKU kritisiert, dass das IQWiG bei seiner vorläufigen Nutzenbewertung ihm bekannte Perspektiven der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt hat und fordert deren transparente Darstellung und Diskussion. Darüber hinaus bezweifelt die DIG PKU die Durchführbarkeit randomisierter und nicht randomisierter vergleichender Studien unter ethischen Gesichtspunkten und fordert, dieser Tatsache bei der Bewertung vorhandener Studien und Publikationen Rechnung zu tragen. Drittens weist die DIG PKU auf weitere Pilotstudien und jüngere Publikationen hin, die bei der vorläufigen Nutzenbewertung durch das IQWiG nicht berücksichtigt wurden.

Allgemeine Einschätzung des Vorberichts

Sehr geehrte Damen und Herren!

Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, Stellung zu Ihrem Vorbericht zur Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels sowie der Homocystinurie (HCU), Propionazidämie (PA) und Methylmalonazidurie (MMA) durch das erweiterte Neugeborenen Screening Stellung nehmen zu können. Bei Ihrer Nutzenbewertung kommen Sie zu dem Ergebnis, dass Ihnen für eine Einschätzung zum Nutzen oder Schaden der Aufnahme der vier genannten Erkrankungen in das erweiterte Neugeborenen Screening die notwendige Evidenz durch aussagefähige Interventionsstudien zur Screeningkette und vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn fehlen.

Uns hat dieses Ergebnis sehr überrascht. Es ist bekannter Stand der Wissenschaft, dass Patienten mit MMA, PA und HCU in der überwiegenden Mehrzahl gut behandelbar sind, während die Erkrankungen ohne entsprechend frühzeitige präsymptomatische Diagnose zu einem früheren Tod führen. Mit dieser Feststellung wird deutlich, dass die genannten Erkrankungen (a) bedeutende Gesundheitsprobleme darstellen, (b) es anerkannte Behandlungen gibt und (c) die natürlichen Krankheitsverläufe hinreichend bekannt sind. Damit sind drei wesentliche Kriterien nach Wilson und Jungner (#1, #2, #7) für die Aufnahme in das erweiterte Neugeborenen Screening erfüllt [1].

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten des Vorberichts

1.) Nicht-Berücksichtigung der Perspektive der Patientinnen und Patienten

Wilson & Jungner fordern ausdrücklich, bei der Beurteilung des ersten Kriteriums (*“The condition sought should be an important health problem”*) 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 Betroffenengespräche eingegangen.

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:

- Eine frühe Diagnose ermöglicht eine schnelle Behandlung, sichert das Überleben und verringert Folgeschäden.
- 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.
- Durch eine frühe Diagnose können Behinderungen und gefährliche Stoffwechselkrisen verhindert werden.
- Die Diagnosestellung ist Voraussetzung für eine effektive und effiziente medizinische Behandlung und darüber hinausgehende Unterstützung der betroffenen Familien.
- 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.

Weil sie in ihrer Teilnahme an den Patientengesprächen einen wichtigen Beitrag dafür gesehen haben, anderen 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 Vorbereich 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.

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 Behandlungsbeginn. Jenseits jeglicher wissenschaftlicher Literatur sind dies zumindest starke Hinweise darauf, dass damit auch das Kriterium #4 nach Wilson und Jungner erfüllt ist.

Wir erwarten, dass die Patientenperspektive in der Nutzenbewertung angemessen berücksichtigt und gewichtet sowie im Ergebnisbericht transparent dokumentiert und diskutiert werden.

2.) Ethische Aspekte der für die Nutzenbewertung geforderten Studienqualität

In Ihre Nutzenbewertung sollten "randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder auch nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien und vergleichende Kohortenstudien" eingeschlossen werden (Seite 6).

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 Neugeborenencreening 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 Neugeborenencreenings für die betrachteten vier Erkrankungen als von vorn herein unerfüllbar und theoretisch und somit für ungeeignet.

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.

3.) Vollständigkeit der Informationsbeschaffung

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 Neugeborenencreenings um 28 zusätzliche Zielkrankheiten "NGS2020 / NGS2025" bekannt, das bereits seit 2016 am Dietmar-Hopp-Stoffwechszentrum des Universitätsklinikums Heidelberg durchgeführt wird [2]. 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.

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.

Literaturverzeichnis

[1] Wilson, J. M. & Jungner, G.: Principles and practice of screening for disease, Public Health Paper No. 34, Geneva: WHO, 1968

[2] <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/fachliche-zentren/dietmar-hopp-stoffwechszentrum/neugeborenencreening/pilotprojekt-ngs-2020> (Abrufdatum 24.09.2023)

Hiddenhausen / Schwerin, den 4. Oktober 2023

A.1.3 Schwerpunktpraxis für pädiatrische Hämatologie, München / Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e. V. (BVKJ)

Autorinnen und Autoren

- Eber, Stefan

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: S22-02

Titel: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Prof. Dr. med. Stefan Eber
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Schwerpunktpraxis für pädiatrische Hämatologie, München sowie BVKJ, Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen e.V.
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u> Siehe beigefügte umfassende Stellungnahme. Es ist mir nicht möglich auf genau bezifferte Stellen der IQWIG Entscheidung einzugehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Siehe beigefügte ausführliche Stellungnahme
	<u>Anmerkung:</u> <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Bisher nicht eingereichte Literaturstellen:

Eigene Veröffentlichungen:

A. Rozwadowska, R. Obeid, S. W. Eber: Vitamin-B12-Unterversorgung bei einer veganen Ernährung – Gefahren für Mutter und Kind in der Schwangerschaft und nach der Geburt. *Frauenarzt* 60 (2019) Nr 7.S 443- 447

G. Christoph Korenke, Donald H. Hunneman Stefan Eber, Folker Hanefeld Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* (2004) 163: 196–201

Lisa Wiederer, Agnieszka Rozwadowska, Melanie Duevel, Stefan Eber Ernährungsbedingte Anämien im Vorschulalter. *Ernährung und Medizin* 2020 ; 35; S 68-76

Neue Literatur zum Screening auf Vitamin B 12 Mangel im Neugeborenenalter

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; 1-20. doi:10.1002/jimd.12671

Susanne Blumenkamp, Malik Cakir, Anja Heß, Diana Perera Cutiño und Michael S. Urschitz. ESPED Jahresbericht 2022, Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland, Forschungsstelle für Pädiatrische Epidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Mütze 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. doi:10.1002/jimd.12508

Sehr geehrtes Expertengremium des IQWiG, sehr geehrte Damen und Herren,

aus den Erfahrungen und Kenntnissen der mit Sicherheit größten und der derzeit einzigen Schwerpunktpraxis für pädiatrische Hämatologie in Deutschland nehme ich Stellung zu der Ablehnung des Neugeborenen Screenings durch IQWiG. Ich schreibe die nachfolgende Stellungnahme auch als Vorstandsmitglied und im Namen und in Rücksprache mit dem Vorstand des Berufsverbandes der Kinder- Jugendärzte (BVKJ).

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 Pilotscreening auf neonatalen Vitamin-B12-Mangel gegenüber Kindern mit Zugang zu einem Pilotscreening 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..

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.

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).

Tabelle 2: Auswertung pädiatrischer Patienten in einer hämatologischen Schwerpunktpraxis, München Patientenvorstellungen 01.2015-08.2018	3341
Patienten mit der Diagnose Vitamin B12 Mangel	151 (4,5 %)
leichter Mangel	87 %
mittelschwerer Mangel	13 %
In Kombination mit:	
Eisenmangel	38 %
Neutropenie	19 %

Vegetarier/Veganer	20 %
Mangelnde Fleischkost	99 %

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.

Ohne eine frühzeitige Substitution entwickeln viele der betroffenen Neugeborenen im Alter von 4 Monaten leichte bis sehr schwere zerebrale Störungen und Entwicklungsverzögerung.

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.

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).

Unsere Auswertungen und Veröffentlichungen sowie die neuesten Publikationen belegen eine signifikante Zahl von Vitamin B 12 Mängeln bei Neugeborenen. Diese früh erworbenen Vitamin B 12 Mangelzustände sind im Wesentlichen Folge der zunehmenden veganen und strenger vegetarischen Ernährung (Ovo- und Lakto-Vegetarier) in Deutschland. Die synaptische Hirnentwicklung ist besonders bei Neugeborenen und kleinen Säuglinge von den Folgen eines angeborenen nicht genetisch bedingten Vitamin B 12 Mangels betroffen. Es ist mit einem Absinken des IQ-Wertes in breiteren Bevölkerungsschichten zu rechnen. Der Trend zur veganen Ernährung ist derzeit kaum aufzuhalten, sodass mit einer zunehmenden Geburt geschädigter Neugeborener und Säuglingen zu rechnen ist. Zahlenmäßig dürfte sich das um ca. 20 Neugeborenen mit z.T. schwerem angeborenen Vitamin-B12-Mangel pro Jahr in Deutschland halten.

Die vorstehend berichteten eigenen und veröffentlichten Erkenntnisse und eine geschätzte Inzidenz des symptomatischen Vitamin-B12-Mangels in Deutschland im ersten Lebensjahr von etwa 1:18:000

Säuglingen unterstreicht die Sicht, dass die Vermeidung des erworbenen Vitamin B 12 Mangels infolge mütterlicher Fehlernährung oder mütterlicher perniziöser Anämie/Zöliakie die wichtigste Aufgabe dieses Screenings ist und damit viele bleibende Schädigungen bei Säuglingen verhindert werden können.

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).

Aufgrund der eigenen Erfahrung und Kenntnisse sowie als offizieller Vertreter der Kinder- Jugendärzte empfehle ich daher dem von mir wertgeschätzten IQWiG, die Entscheidung zur Ablehnung des Neugeborenen Screenings auf angeborenen Vitamin B 12 Mangel zu überdenken und sich für eine Umsetzung des bisherigen Pilotscreenings in das Regelscreening auszusprechen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Stefan Eber

Schwerpunktpraxis für pädiatrische Hämatologie/Onkologie

Vorstandsmitglied des Berufsverbands bayerischer Kinder- Jugendärzte



www.kid-z.de

Eigene Publikationen:

A. Rozwadowska, R. Obeid, S. W. Eber: Vitamin-B12-Unterversorgung bei einer veganen Ernährung – Gefahren für Mutter und Kind in der Schwangerschaft und nach der Geburt. *Frauenarzt* 60 (2019) Nr 7.S 443- 447

G. Christoph Korenke, Donald H. Hunneman Stefan Eber, Folker Hanefeld Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* (2004) 163: 196–201

Lisa Wiederer, Agnieszka Rozwadowska, Melanie Duevel, Stefan Eber Ernährungsbedingte Anämien im Vorschulalter. *Ernährung und Medizin* 2020 ; 35; S 68-76

Wichtige Veröffentlichungen zum Screening:

Maier EM, Mütze U, Janzen N, et al. Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples. *J Inher Metab Dis.* 2023; 1-20. doi:10.1002/jimd.12671

Susanne Blumenkamp, Malik Cakir, Anja Heß, Diana Perera Cutiño und Michael S. Urschitz. ESPED Jahresbericht 2022, Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland, Forschungsstelle für Pädiatrische Epidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Mütze U, Mengler K, Boy N, et al. How longitudinal observational studies can guide screening strategy for rare diseases. *J Inher Metab Dis.* 2022;45(5):889-901. doi:10.1002/jimd.12508

A.1.3.1 Ergänzungen im Nachgang der Erörterung

Von: [REDACTED]
Gesendet: Mittwoch, 25. Oktober 2023 23:15
An: [REDACTED]
Betreff: Meine ergänzten Unterlagen für den Entscheidungsprozess des IQWiG
Anlagen: anaemien kleinkinder ernährung medizin _EuM_2020_02_Wissen_Eber.pdf; iqwig Präsentation B12 1023 final kurz.pptx

Priorität: Hoch

Kennzeichnung: Zur Nachverfolgung

Kennzeichnungsstatus: Erledigt

Kategorien: [REDACTED]

Von Extern! Sind Anhänge und Links sicher? Erst checken, dann klicken!

Sehr geehrte Damen und Herren, sehr [REDACTED]
[REDACTED]

Besten Dank für die Möglichkeit, weitere Unterlagen für die Beurteilung des geplanten erweiterten Neugeborenen Screenings (S22-02) vorzulegen.

Hinweisen möchte ich Sie auf unsere peer reviewed Veröffentlichung zu ernährungsbedingten Anämien im Kindesalter, (Ernährung und Medizin, 2020), die ich im Anhang beifüge. In dieser Publikation sind die Ergebnisse bei 4137 Patienten der hämatologischen Schwerpunktpraxis aufgeführt. Die Daten belegen die Häufigkeit des erworbenen Vitamin B 12 Mangels unter den derzeitigen Ernährungsempfehlungen /Gewohnheiten. Gerade die Neugeborenen sind durch den Vitamin B 12 Mangel gefährdet und weisen Anämie, Infektanfälligkeit und zT. Entwicklungsstörungen auf (siehe beiliegende Publikation und meine Präsentation).

Ich füge – wie besprochen – meine Präsentation bei, die ich bereits am Ende der wissenschaftlichen Erörterung Ihnen ausgedruckt überlassen habe. Hierin sind die aktuellen Zahlen zur Häufigkeit des leichten bis mittelschweren Vitamin B 12 Mangels bei Neugeborenen und Säuglingen aus unserer Schwerpunktpraxis angegeben.

Als Vertreter des Berufsverbands der Kinder- Jugendärzte ist aus unserer Sicht ein generelles Neugeborenen Screening die beste Methode, um einen weit verbreiteten Mangel schnell und kostengünstig zu beheben. Ein Screening der Mütter in der Schwangerschaft kann das Neugeborenen Screening nicht ersetzen.

Für Rückfragen stehe ich gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen
Prof. Dr. Stefan Eber
[REDACTED]

Angeborener Vitamin-B12-Mangel und dessen Folgen für den Säugling

IQWIG

Prof. Dr. med. Stefan Eber¹, [REDACTED]

¹Schwerpunktpraxis für pädiatrische Hämato-Onkologie, Hämostaseologie und
Immunologie, München

[REDACTED]



Sehr geehrter [REDACTED], meine sehr geehrten Kolleginnen und Kollegen
Vielen dank für die Einladung, zum aktuellen Thema warum sich Schwangerschaft,
Stillzeit und frühkindliche Entwicklung mit veganer Kost nicht vertragen. Ich möchte
zunächst die Risiken und möglichen Mängel bei veganer Ernährung und dann die
Möglichkeiten aber auch die Grenzen einer Nahrungsmittelergänzung aufzeigen.
Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung sieht Schwangere, Stillende und Kleinkinder als
gefährdet unter veganer Ernährung an.
Schon jetzt möchte ich mich bei meinen zwei Koautoren, [REDACTED], eine der besten
Vitamin B 12 Kenner in Deutschland und meiner langjährige studentisch Mitarbeiterin,
[REDACTED] bedanken.

Vitamin-B12-Mangel: Risikogruppen

- Veganer/Vegetarier (**immer supplementieren!**)
 - Schwangere und deren Neugeborene
 - Stillende und deren Säuglinge
 - Kinder/Jugendliche
- } Vor allem mit fleischarmer Ernährung
- Senioren
 - Raucher
 - Menschen mit chronischen Erkrankungen
 - Alkoholranke



Kinder haben ein höheres Risiko für einen nahrungsbedingten B12-Mangel, da sie geringere Vitamindepots und einen relativ höheren Vitaminbedarf haben. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die ausreichende Zufuhr von Vitamin B12 über die Mutter in utero sowie in der Muttermilch oder in der Kleinkindkost. Ursache eines schweren Vitamin B 12 Mangels beim Säugling kann ausschließliches Stillen bei Vitamin B12-Mangel der Mutter durch rein vegetarische oder vegane Ernährung oder eine perniziöse Anämie sein.

Eine vegane Ernährung führt ohne konsequente Supplementierung **regelmäßig** zu einem Vitamin B12 Mangel!

Aktuelle Auswertung der zu uns überwiesenen Patienten (2021-2023)

Gesamtzahl der überwiesenen Patienten	2436
Patienten mit Vitamin B12 Mangel (0-18 Jahre)	224 (9%)
darunter <1 Jahr alt	35
mit zusätzlichem Eisenmangel	98
mit zusätzlicher Neutropenie	46
wenig / kein Fleischverzehr	54

=> Patienten, die aufgrund von Beschwerden zu uns gekommen sind
Es kann sein, dass bei einigen Kindern die Angabe zum Fleischkonsum unvollständig oder aus Altersgründen noch nicht möglich war



Allgemeine Symptome

- Blässe
- Müdigkeit
- verminderte Leistungsfähigkeit
- Tachykardie
- Anämie, Neutropenie (Infektanfälligkeit?)



Klinische Relevanz des Vitamin B12 Mangels im 1. Lebensjahr: Beschwerden unserer Patienten

Beschwerden	Anteil (n=35)
Neutropenie / Infektanfälligkeit	69%
Anämie / Ikterus	37%
Blässe/ verminderte Leistungsfähigkeit / Schlafprobleme	17%
Kleinwuchs / Gedeihstörung	6%
Entwicklungsverzögerung	10%



Neuropsychiatrische Symptome



- Verlust des Vibrationsempfindens
- Polyneuropathie mit schmerzhaften Missempfindungen
- Gangunsicherheit, Paresen, Pyramidenbahnzeichen
- Gedächtnisschwäche, Verwirrtheit, Depressionen
- Spannungskopfschmerzen (bei Kindern)
- Selten: neutrophische Keratopathie, Visusverlust

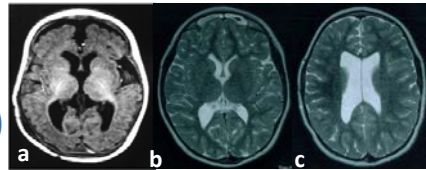
Die neurologische Symptomatik tritt oft schon vor einer Anämie ein!



Bleibt der Vitamin B12-Mangel lange unerkannt, können ernsthafte neurologische und neuropsychiatrische Erkrankungen bis hin zu Demenz und Schizophrenie die Folge sein. Auch starke körperliche Einschränkungen bis hin zur Querschnittslähmung können durch einen Vitamin B12-Mangel ausgelöst werden. Verantwortlich ist hier die Funikuläre Myelose, bei der das Rückenmark aufgrund fehlender Nervenbahnen geschädigt wird. Wird der Mangel früh genug erkannt, können einige Schäden rückgängig gemacht werden. Sind die Folgen des Vitamin B12-Mangels jedoch schon zu weit fortgeschritten, sind die Nervenschäden irreparabel. Daher ist eine Unterversorgung mit Vitamin B12 unbedingt ernst zu nehmen und sollte verhindert werden.

Im Frühstadium sind die neurologischen Symptome noch reversibel, allerdings kommt es mit andauerndem Vitamin B12 Mangel zu axonalen Schäden und somit zur Irreversibilität! Cave: mikrostrukturelle cerebrale Läsion schon bei latentem Mangel möglich.

Schwere chronische zerebrale Schädigung nach Vitamin B12 Mangel (eigener Patient)



- Ohne Komplikationen und Auffälligkeiten geborenes 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.
- Labor: Makrozytose -> sofortige Gabe von Vitamin B12 (1 mg i.m.).
- Nach wenigen Stunden sistierten die Krampfanfälle und das Kind wachte auf.
- MRT: Enzephalopathie mit schwerer globaler cerebraler Atrophie
- keine weiteren Krampfanfälle, geistige Behinderung (IQ 60) war aber leider nicht mehr aufzuholen
- 7 Jahre später durchgeführten MRT (Abb. 2): weiterbestehende cerebrale Schädigung erweiterte -> Ventrikel, verminderte Myelinisierung und Hypoplasie des Corpus Callosum an.
- Als Ursache des schweren frühen Vitamin B 12 Mangels haben wir anschließend eine perniziöse Anämie bei c diagnostiziert

¹Senousy SM et al.: J Obstet Gynaecol Res. 2018 Oct;44(10):1902-1908. ²Finkelstein JL et al.: Adv Nutr. 2015 Sep 15;6(5):552-63. ³Guerra-Shinohara EM et al.: Clin Chim Acta. 2010 Mar;411(5-6):423-7. ⁴Tormod Regne et al. Am J Epidemiol. 2017 Feb 1;185(3):212-223. ⁵Dror DK, Allen LH. Nutr Rev. 2008 May;66(5):250-5



Der kritischste Zeitpunkt, wo 90% der Mangel/Fälle beschrieben waren sind 3-6 Monate nach der Geburt- oder später wenn die Stillzeit sehr lang ist (> 1 Jahr) und die Mutter einen Mangel hat.

Bei den zugrunde liegenden Mechanismen handelt es sich um verzögerte Myelinisierung oder Demyelinisierung von Nerven; Veränderung im S- Adenosylmethionin/S-adenosylhomocystein-Verhältnis. Außerdem wird ein Ungleichgewicht der neurotrophen und neurotoxischen Zytokine und / oder die Ansammlung von Laktat in den Gehirnzellen als mögliche Ursachen diskutiert. (Dror DK, Allen LH. Nutr Rev. 2008 May;66(5):250-5)

Das Netzwerk Gesund ins Leben hat die bundesweit einheitlichen Handlungsempfehlungen für die Schwangerschaft aktualisiert und um Empfehlungen für die präkonzeptionelle Phase erweitert.

von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. betont:

„Vielen Frauen ist nicht klar, wie sich der Lebensstil vor und in der Schwangerschaft auf Mutter und Kind auswirkt. Gynäkologen begleiten Frauen oft über viele Jahre. Diesen vertrauensvollen Kontakt können und sollten wir für wichtige Informationsarbeit nutzen und Frauen auch im Hinblick auf eine Schwangerschaft zu einem gesunden Lebensstil mit ausgewogener Ernährung und regelmäßiger Bewegung ermutigen.“

Besonderer aktueller Patientenfall aus der Praxis: Mittelschwerer Verlauf eines angeborenen Vitamin B12 Mangels

- ☞, 7 Monate, deutscher Herkunft
- Hämatome unklarer Genese → Verdacht auf Kindesmisshandlung, Säugling lebt bei einer Pflegemutter
- „Kind schaut durch die Mutter durch“, schreit sehr viel
- leibliche Mutter hatte während der Schwangerschaft und Stillzeit einen Vitamin B12 Mangel und hat postpartum nicht substituiert
- Methylmalonsäure beim Säugling: 9 mg/g Kreatinin (Norm: < 2 mg/g Kreatinin)
- Nach sofortiger s.c. Vitamin B 12 (1 mg) Gabe:

Aufwachen des Kindes und Sistieren des Schreiens innerhalb 24 Stunden



Praxis für Kinder- Jugendhämatologie: Häufigkeit von Vitamin B12- und assoziierten Mängeln und Elternbefragung

Patientenvorstellungen seit 2015	3341
Patienten mit der Diagnose Vitamin B12 Mangel	151 (4,5 %)
leichter Mangel (MMA < 5 mg/g Kreatinin)	87 %
schwerer Mangel (MMA > 5 mg/g Kreatinin)	13 %
In Kombination mit:	
Eisenmangel	38 %
Neutropenie	19 %
Vitamin K Mangel	2 %
Eisenmangel und Neutropenie	2 %
Eisenmangel und Vitamin K Mangel	3 %
Vegetarier/Veganer	20 %
Mangelnde Fleischkost	99 %

Vitamin B 12 Mangel und Reiseübelkeit: nach vitamin B 12 sub von 4 x 1 mg: kein Erbrechen mehr beim Autofahren.

Die Patienten genau fragen **wie viel** Fleisch sie essen. <- "nur" 20% unserer Patienten waren Vegetarier/Veganer. Fast 80% hatten einen Mangel, obwohl sie Fleisch verzehrt haben (aber zu kleine Mengen und zu selten!!!). In einigen Fällen fanden wir eine verminderte Konzentration der Immunglobuline, sodass von einer Abwehrschwäche auszugehen ist. Darüberhinausgehende Mängel wie Mangel an Folat, Zink haben wir bei im Kindesalter nicht entdeckt. Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren wie Docosahexaensäure haben wir nicht untersucht.

Wieso haben Kinder von nicht veganen Müttern einen alimentär bedingten Vitamin B12 Mangel?

Elternbefragung ergibt:

- Nur 20% der Mütter, die kein Fleisch essen, geben an, dass sie Vegetarier / Veganer sind!
- Viele Mütter erhielten nur eine Supplementation von 4 µg / Tag -> völlig unzureichend -> Eltern lassen sich trotz allgemeiner Aufklärung nicht ausführlich vom Arzt beraten oder zu niedrige Dosierungen werden empfohlen

Lösung: Fragen, wie oft genau die Mütter Fleisch verzehren und über adäquate Supplementation informieren! => Fortbildung im ärztlichen Bereich notwendig

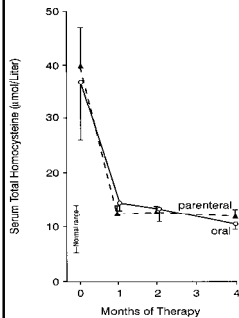
Vitamin B 12 Mangel und Reiseübelkeit: nach vitamin B 12 sub von 4 x 1 mg: kein Erbrechen mehr beim Autofahren.

Die Patienten genau fragen **wie viel** Fleisch sie essen. <- "nur" 20% unserer Patienten waren Vegetarier/Veganer. Fast 80% hatten einen Mangel, obwohl sie Fleisch verzehrt haben (aber zu kleine Mengen und zu selten!!!). In einigen Fällen fanden wir eine verminderte Konzentration der Immunglobuline, sodass von einer Abwehrschwäche auszugehen ist. Darüberhinausgehende Mängel wie Mangel an Folat, Zink haben wir bei im Kindesalter nicht entdeckt. Die mehrfach ungesättigten Fettsäuren wie Docosahexaensäure haben wir nicht untersucht.

Vitamin-B12-Prophylaxe: orale versus i.m. Gabe

Senkung des Homocystein-Spiegels

Kuzminski AM et al.: Blood 1998; 92(4): 1191-98



Vergleich von 1 x tgl. 2000 µg Cyanocobalamin & der i.m. Injektion von 1000 µg Cyanocobalamin

- Die tägliche orale Therapie ist in der Behandlung von hämatologischen und neurologischen Störungen bei Patienten mit Vitamin **B12-Mangel ebenso effektiv wie die intramuskuläre Verabreichung**. Es dauert jedoch Wochen länger, bis ein stabiler Spiegel des Vitamin B12 erreicht wird
- Nach i.m. Verabreichung von 1 mg Vitamin B12 ist die gesamte Vitamin-B12-Dosis **sofort** bioverfügbar. Das Plasma-B12 steigt sofort an und erreicht innerhalb kürzester Zeit einen Höchstwert.

=> Aufgrund des schnellen Wachstums und der synaptischen Bildung im Säuglingsalter führen wir eine sofortige komplikationslose subkutane Gabe von Vitamin B12



Weitere Studien und Fallberichte bestätigen die orale Wirksamkeit von Cyanocobalamin.

- Bewertung durch Cochrane Collaboration
- Die tägliche orale Therapie (anfangs täglich, dann wöchentlich) ist in der Behandlung von hämatologischen und neurologischen Störungen bei Patienten mit Vitamin **B12-Mangel ebenso effektiv wie die intramuskuläre Verabreichung**.

Wenn 1 mg Vitamin B12 am Tag oral verabreicht wird, beträgt die maximale Menge, die bioverfügbar ist, nur ca. 10 µg/d (ca. 10 % der oralen Dosis, einschließlich der pro Diffusion absorbierten Menge und der Menge, die aktiv über den intrinsischen Faktor absorbiert wird). **So wird es nach der oralen Vitamin-B12-Verabreichung Tage bis**

Wochen dauern, bis der Plasma-Vitamin-B12-Spiegel steigt und ein stabiler Zustand von Vitamin B12 im Plasma erreicht ist.

Wenn man beabsichtigt, Vitamin-B12-Mangel zu verhindern **spielt die Verzögerung beim Erreichen eines hohen Plasmaspiegels eine untergeordnete Rolle.** In diesem Fall könnte orales Vitamin B12 eine gute Option sein, vor allem, weil die Verabreichung für die Patienten kostengünstiger, sicher und einfach ist. Wenn Patienten mit Malabsorption Vitamin B12 oral aufnehmen sollen, sollte man sicherstellen, dass Vitamin B12 tatsächlich aufgenommen wird. Die Messung von Holotranscobalamin

vor und wenige Tage nach Beginn der oralen Vitamin-B12-Therapie ist ein einfacher Test zum Nachweis der Absorption (wenn Serum-Holotranscobalamin ansteigt, ist Vitamin B12 absorbiert worden).

Nach i.m. Verabreichung von 1 mg Vitamin B12 ist die gesamte Vitamin-B12-Dosis sofort bioverfügbar. Das Plasma-B12 steigt sofort an und erreicht innerhalb kürzester Zeit einen Höchstwert. Hohe Plasma-B12-Werte können durch Wiederholung der Injektion in Abständen von weniger als einem Monat aufrechterhalten werden.

Zusammengefasst kann man sagen, dass die Initialtherapie des Mangels mit 1 mg Vitamin B12 i.m. **bei klinisch manifestierten Säuglingen, Kindern oder deren Müttern sofort und vollständig bioverfügbar ist** und deshalb sehr wahrscheinlich Vorteile hat, insbesondere wenn es darum geht so schnell wie möglich klinische Symptome zu behandeln.

Keine der Studien wurde bei Kindern durchgeführt. Es konnten keine Rückschlüsse auf die Vergleichbarkeit der beiden Verabreichungswege im Hinblick auf die Verbesserung der klinischen Ergebnisse gezogen werden. Die Erhöhung der Plasma-Vitamin-B12-Levels spiegelt nicht unbedingt die Wirkung auf die klinischen Symptome wider - bis heute kein Konsens über das Behandlungskonzept, Dosis und Häufigkeit der Vitamin-B12-Therapie bei Kindern.

Schlussfolgerungen

- Erhebliche Anzahl an Neugeborenen sind durch einen angeborenen Vitamin B12 Mangel gefährdet
- Diese Neugeborenen können im 4. – 8. Monat neuropsychische und hämatologische Symptome entwickeln
- Die Anzahl von vegetarischen oder veganen Müttern nimmt zu und wird öffentlich unterstützt
- Die Gabe von subkutanem 1mg Vitamin B12 ist im Säuglingsalter gefahrlos und gut verträglich

Das vorgeschlagene Neugeborenen-Screening erfüllt alle Voraussetzungen eines präventiven klinisch relevanten Screenings mit Frühdiagnostik vor Symptombeginn!



Ein Vitamin B12-Mangel macht sich in der Schwangerschaft häufig durch eine verlangsamte Entwicklung des Ungeborenen bemerkbar. In schweren Fällen können neuronale Fehlentwicklungen bis hin zu einer Fehlgeburt die Folgen eines Vitamin B12-Mangels sein.

Niederländischen Forscher haben einen direkten Zusammenhang zwischen der pränatalen Aufnahme von Vitamin B12 und dem ruhigeren Wesen des Babys nach der Geburt aufgedeckt. Entscheidend scheinen hier die ersten drei Monate der Schwangerschaft zu sein. Genau zu diesem Zeitpunkt untersuchten die Niederländer das Blut von knapp 3.000 schwangeren Frauen und analysierten die Konzentration von Vitamin B12 darin. Das erstaunliche Ergebnis lautet: Je geringer der Anteil an Vitamin B12 war, desto eher neigten die Babys nach der Geburt zu einem auffälligen Schreiverhalten.

Regelmäßig beobachtet werden gestillte Säuglinge vegan ernährter Mütter mit schwerem Vitamin B12 Mangel und neurologischer Schädigung, die **dauerhaft bestehen bleiben kann**. Daher bedürfen konsequent vegan ernährte schwangere und stillende Frauen zwingend einer Supplementierung mit Vitamin B12, bevorzugt in Kombination mit der Supplementierung weiterer kritischer Nährstoffe wie Eisen, Zink, Jod, Vitamin D und DHA. Da jedoch auch bei gemischt-vegetarischer Ernährung eine ungenügende

Versorgung mit Vitamin B12 und anderen Nährstoffen gehäuft auftritt, sollten alle vegetarisch und vegan ernährten schwangeren und stillenden Frauen ärztlich beraten und auf eine mögliche Unterversorgung mit kritischen Nährstoffen hin untersucht werden.

P.P. Schmittbecher, Monatsschrift Kinderheilkunde 11, 2018

Frauen die zu Beginn der Schwangerschaft einen niedrigen Vitamin B 12- Spiegel haben, gebären Kinder mit einem Mangel. Die Symptome des Mangels entwickeln sich in den ersten Wochen oder Monaten postpartum. Eine ausreichende Vitamin B 12- Supplementation während der Schwangerschaft wird zum Foetus transportiert und korrigiert nicht immer den Mangel bei der Schwangeren. **Bei einer niedrigen Tagesdosierung (< 5 µg/Tag) ist es unwahrscheinlich, dass der Mangel bei der Schwangeren behoben wird.**

Darüber hinaus wurde folgende Publikation im Nachgang der Erörterung eingereicht. Diese wurde auch bereits im regulären Stellungnahmeverfahren übermittelt (siehe A1.3):

Wiederer L, Rozwadowska A, Duevel M et al. Ernährungsbedingte Anämien im Vorschulalter. Ernährung & Medizin 2020; 35(2): 68-76.

A.1.4 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)

Autorinnen und Autoren

- Hoffmann, Georg F.

DGKJ e.V. | Geschäftsstelle | Chausseestr. 128/129 | 10115 Berlin

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen (IQWiG)
Dr. Thomas Kaiser
Institutsleiter

[REDACTED]

**Sprecher der
Screening-Kommission**
Prof. Dr. med. Prof. h. c.
Georg F. Hoffmann

Geschäftsstelle
Chausseestr. 128/129
10115 Berlin

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Hausadresse:
Zentrum für Kinder- und Jugend-
medizin der Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Heidelberg, 04.10.2023

**Stellungnahme der DGKJ zum IQWiG-Vorbericht zum Auftrag S22-02
Vorbericht "Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer
Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und
Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS)"
(Version 1.0, Stand: 29.08.2023)**

Sehr geehrter Herr Dr. Kaiser,
sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Übersendung der Unterlagen des IQWiG zum Vorbericht
"Früherkennung eines Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen
(Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten
Neugeborenen-Screening (ENS)" verbunden mit der Möglichkeit zur Stellungnahme.

Der Vorbericht kommt zu folgendem Fazit: „Mangels **aussagekräftiger Evidenz**
aus Interventionsstudien zur Screeningkette sowieso vergleichenden Interventions-
studien zum Therapiebeginn sind Nutzen oder Schaden der Früherkennung eines
Vitamin-B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propion-
azidämie und Methylmalonazidurie) im Rahmen des erweiterten Neugeborenen-
screenings unklar“ (siehe S. iv- und Abschnitt 6 des Berichts).

Die vorliegende Evidenz möchten wir gerne aus der Perspektive eines Experten-
zentrums kommentieren, das seit mehr als fünf Jahrzehnten mithilfe des
populationsbezogenen Neugeborenen-Screenings Patienten mit angeborenen
Stoffwechselkrankheiten diagnostiziert und behandelt sowie seit über 20 Jahren
Pilotstudien zum Neugeborenen-Screening und Beobachtungsstudien zum
langfristigen Gesundheitsnutzen von Kindern mit angeborenen Stoffwechsel-
krankheiten nach Früherkennung im Neugeborenen-Screening koordiniert und
durchführt.

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

Einzelvertretungsberechtigt i. S. d. § 26 BGB:
Prof. Dr. Jörg Dötsch, Präsident
Prof. Dr. Christian von Schnakenburg, Schatzmeister

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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 Neugeborenencreening aufgenommen wurden (Phenylketonurie, angeborene Schilddrüsenunterfunktion), bis heute keine einzige randomisierten und doppelblinde Screening- und Therapiestudien durchgeführt.

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).

Im Weiteren möchten wir neueste Forschungsergebnisse vorstellen, die teilweise **NACH** 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.

Vitamin-B12-Mangel

Wir möchten zunächst auf neue Ergebnisse zur Bewertung des Nutzens einer Früherkennung mittels Neugeborenencreening für Kinder mit neonatalem Vitamin B12-Mangel eingehen:

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 südwestdeutschen 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 Heidelberger Pilotcreening (N=69) in einer erweiterten Kohorte mit Vitamin-B12-Mangel (N=42) bestätigt (Reischl-Hajiabadi et al. medRxiv 2023).

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 **31. Dezember 2022** 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 **vierfach erhöhtes Risiko** 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 **Inzidenz des symptomatischen Vitamin-B12-Mangels** in Deutschland im ersten Lebensjahr von etwa **1:18:000** 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). 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.

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.

Vitamin-B12-Mangel und weitere Zielerkrankungen

Durch die Anwendung eines kombinierten Second-Tier-basierten Screeningalgorithmus 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.

Die Ergebnisse eines süddeutschen Pilotprojektes, welches prospektiv den Langzeitverlauf von Kindern (ntotal=69) mit Vitamin-B12-Mangel (n=42) und den anderen vorgeschlagenen neun Zielkrankheiten (n=27) untersucht, stehen ebenfalls kurz vor der Publikation (Reischl-Hajjabadi 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 einheitliches 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.

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 Neugeborenen Screenings untersucht, ist diese Arbeit von großem Wert hinsichtlich der Beurteilung der Sensitivität, Spezifität, positiven Prädiktion und damit der Machbarkeit eines solchen Screenings in Deutschland.

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 Homocystinurie 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).

Kommentar zur Beurteilung der internationalen Literatur:

Die Autoren des IQWiG-Vorberichts betonen in ihrer Stellungnahme die Bedeutung internationaler Register (s. S. 23) für die Datenerhebung bei seltenen Erkrankungen. Dem können wir uns nur anschließen und möchten hier auf aktuelle Übersichtsartikel zu dem Thema verweisen [Kölker et al. Front Endocrinol 2022 (PMID: 35358327); Mütze et al. J Inherit Metab Dis 2022 (PMID: 35488475)]. Die im Kontext der untersuchten Stoffwechselkrankheiten zu nennenden E-IMD- (<https://www.eimd-registry.org/>, u.a. für Patienten mit MMA und PA) und E-HOD-Register (<https://www.ehod-registry.org/about-ehod>; u.a. für klassische Homocystinurie, MTHFR- und cblC-Mangel), die von gleichnamigen europäischen Konsortien unterhalten und vom Heidelberger Studienteam (Studienleitung: S. Kölker) gemanagt werden, basieren auf einem modular aufgebauten Design mit definierter Datenstruktur und umfassen die größten und am längsten untersuchten europäischen Kohorten für MMA, PA, Remethylierungsstörungen und Homocystinurien. 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. 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 Neugeborenen Screening 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 frühdiagnostizierten 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.

Wir hoffen, dass unsere Ausführungen zu einer neuen Gewichtung der Beurteilung des Screenings auf den Vitamin-B12-Mangel und der weiteren evaluierten Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) und sind natürlich gerne bereit, zusätzlich aufgetretene Fragen schriftlich und/oder mündlich zu beantworten.

Dieser Stellungnahme schließen sich die Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e. V. (DGKED), die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V. (DGPM) und die Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI) an.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Georg F. Hoffmann

A.1.4.1 Ergänzungen im Nachgang der Erörterung

[REDACTED]

Von: Hoffmann, Georg [REDACTED]
Gesendet: Freitag, 27. Oktober 2023 11:21
An: [REDACTED]
Betreff: WG: Unterlagen für den überarbeiteten Entscheidungsprozess des IQWIG bitte Rückmeldung
Anlagen: 1-s2.0-S1570023222004081-main.pdf; Literaturrecherche Homocys Remeth-iso.docx; Literaturrecherche Outcome_MMA_PA.docx

Kennzeichnung: Zur Nachverfolgung
Kennzeichnungsstatus: Erledigt

Kategorien: [REDACTED]

Von Extern! Sind Anhänge und Links sicher? **Erst checken, dann klicken!**



Univ.-Prof. Dr. med., Prof. h.c. mult. (RCH) Georg F. Hoffmann
Chairman/Department of Pediatrics, University of Heidelberg
Geschäftsführender Direktor/Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Heidelberg
Direktor Klinik I (Schwerpunkte: Allgemeine Kinderheilkunde, Neuropädiatrie, Stoffwechsel, Gastroenterologie, Nephrologie)
Im Neuenheimer Feld 430
D-69120 Heidelberg
Germany



Anfahrt: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/anfahrt/?location=1480>

<https://department.university-hospital-heidelberg.com/university-childrens-hospital>

Von: Hoffmann, Georg
Gesendet: Freitag, 27. Oktober 2023 11:15
An: [REDACTED]
Betreff: Unterlagen für den überarbeiteten Entscheidungsprozess des IQWIG bitte Rückmeldung

Sehr [REDACTED],
nochmals herzlichen Dank für die gute Organisation und informative Veranstaltung. Wie besprochen und versprochen erhalten Sie mit dieser Mail zum einen unsere bei Pediatrics eingereichte und sich in Begutachtung befindende Arbeit über die ESPED Studie beim frühkindlichen B₁₂ Mangel.
Des Weiteren haben meine Mitarbeiter und ich kurz die in unseren Augen relevanten Literaturstellen bezüglich den Ergebnissen einer frühen Diagnostik und Behandlung bei den genetischen Erkrankungen aufgelistet, möglichst noch im asymptomatischen Stadium. Für die Homocysteinurie gab es meines Erachtens die meisten Studien, da diese

Krankheit über die Aminosäureanalytik schon viel länger bekannt ist. Dargelegt sind Studien des Outcome nach Neugeborenen-Screening aber auch nach früherer Behandlung zweiter betroffener Geschwisterkinder. Bitte lassen Sie es mich gerne jederzeit wissen, wenn noch Fragen offen sind oder wir noch etwas nachliefern können.

Ich wünsche Ihnen viel Erfolg und verbleibe mit den besten Grüßen und Wünschen schon auch für ein schönes Wochenende

Ihr



Univ.-Prof. Dr. med., Prof. h.c. mult. (RCH) Georg F. Hoffmann
Chairman/Department of Pediatrics, University of Heidelberg
Geschäftsführender Direktor/Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Heidelberg
Direktor Klinik I (Schwerpunkte: Allgemeine Kinderheilkunde, Neuropädiatrie, Stoffwechsel, Gastroenterologie, Nephrologie)
Im Neuenheimer Feld 430
D-69120 Heidelberg
Germany



Anfahrt: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/anfahrt/?location=1480>

<https://department.university-hospital-heidelberg.com/university-childrens-hospital>

Für GBA: Literatur bzgl. Outcome bei Homocystinurie (CBS-Defizienz) und Remethylierungsstörung

Allgemein:

Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, Ribes A, Blom HJ. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis*. 2015 Nov;38(6):1007-19. doi: 10.1007/s10545-015-9830-z. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25762406; PMCID: PMC4626539.

- *“there is robust evidence for successful treatment and improved outcome by early treatment for CBS deficiency, and to a lesser extent for MTHFR deficiency and the cblC defect.”*

Reischl-Hajiabadi 2023

- *“Utilizing a combined second-tier algorithm we demonstrate that NBS and specialized metabolic care result in substantial benefits for individuals with CBS deficiency, MTHFR deficiency, neonatal cbl deficiency, and to some extent, cblC deficiency and cbl-responsive MMA. However, its advantage is less evident for individuals with cbl-nonresponsive MMA and PA.”*

Homocystinurie (CBS deficiency):

Al-Dewik N, Ali A, Mahmoud Y, Shahbeck N, Ali R, Mahmoud L, Al-Mureikhi M, Al-Mesaifri F, Musa S, El-Akouri K, Almulla M, Al Saadi R, Nasrallah GK, Samara M, Abdoh G, Rifai HA, Häberle J, Thöny B, Kruger W, Blom HJ, Ben-Omran T. Natural history, with clinical, biochemical, and molecular characterization of classical homocystinuria in the Qatari population. *J Inherit Metab Dis*. 2019 Sep;42(5):818-830. doi: 10.1002/jimd.12099. Epub 2019 May 8. PMID: 30968424.

- *“A study in 126 Qatari patients with HCU, including biochemical, clinical, and other key assessments, reveals that patients with a late clinical diagnosis have a poorer outcome, hereby highlighting the importance of early diagnosis and treatment.”*

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 Oct;21(7):738-47. doi: 10.1023/a:1005445132327. PMID: 9819703.

- *„The Irish HCU clinical outcome data suggest that newborn screening, early commencement of dietary treatment and a lifetime median of free homocystine of < or = 11 mumol/L had significantly reduced the probability of developing complications when it was compared to the untreated HCU data.”*

Yamada K, Yokoyama K, Aoki K, Taketani T, Yamaguchi S. Long-Term Outcomes of Adult Patients with Homocystinuria before and after Newborn Screening. *Int J Neonatal Screen*. 2020 Jul 30;6(3):60. doi: 10.3390/ijns6030060. PMID: 33239586; PMCID: PMC7569964.

- *“The long-term, particularly social and intellectual, outcomes of Japanese adult patients with HCU detected by NBS were favorable compared with those of patients with clinically detected HCU.”*

MTHFR-Mangel:

Yverneau M, Leroux S, Imbard A, Gleich F, Arion A, Moreau C, Nassogne MC, Szymanowski M, Tardieu M, Touati G, Bueno M, Chapman KA, Chien YH, Huemer M, Ješina P, Janssen MCH, Kölker S, Kožich V, Lavigne C, Lund AM, Mochel F, Morris A, Pons MR, Porrás-Hurtado GL, Benoist JF, Damaj L, Schiff M; E-HOD Consortium. Influence of early identification and therapy on long-term outcomes in early-onset MTHFR deficiency. *J Inher Metab Dis*. 2022 Jul;45(4):848-861. doi: 10.1002/jimd.12504. Epub 2022 May 9. PMID: 35460084.

- *„Among the whole study population of 64 patients, pre-symptomatic diagnosis was independently associated with a significantly better neurodevelopmental outcome (adjusted OR 0.004, [0.002–0.232]; p = 0.003).“*

Diekman EF, de Koning TJ, Verhoeven-Duif NM, Rovers MM, van Hasselt PM. Survival and psychomotor development with early betaine treatment in patients with severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *JAMA Neurol*. 2014 Feb;71(2):188-94. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4915. PMID: 24323041.

- *“Early betaine treatment prevents mortality and allows normal psychomotor development in patients with severe MTHFR deficiency, highlighting the importance of timely recognition through newborn screening.”*

Sonstiges:

Wong D, Tortorelli S, Bishop L, Sellars EA, Schimmenti LA, Gallant N, Prada CE, Hopkin RJ, Leslie ND, Berry SA, Rosenblatt DS, Fair AL, Matern D, Raymond K, Oglesbee D, Rinaldo P, Gavrillov D. Outcomes of four patients with homocysteine remethylation disorders detected by newborn screening. *Genet Med*. 2016 Feb;18(2):162-7. doi: 10.1038/gim.2015.45. Epub 2015 Apr 9. PMID: 25856670.

- *Case reports, diagnosed by NBS*
 - o *1x CblG: develops age-appropriate (FU time 3 years)*
 - o *1x CblE: mild motor delay (FU time 17 months)*
 - o *3x MTHFR*
- *Early detection by NBS and timely and specific treatment considerably improve at least short-term outcomes of homocysteine remethylation disorders.*

Für GBA: Literatur bzgl. Outcome frühe Behandlung /NGS bei isolierter

Methylmalonazidämien und Propionazidämie

Ein NGS auf isolierte Methylmalonazidämien und Propionazidämie ermöglicht eine Identifizierung der Kinder vor oder in der Frühphase der Stoffwechselentgleisung. So können betroffene Kinder früh einer spezifischen Therapie zugeführt werden. Insbesondere sollen schwerwiegende Komplikationen der ersten Entgleisung verhindert werden (Heringer et al. 2016; Haijes et al. 2020).

Isolierte Methylmalonazidämien (MMA):

Heringer 2016:

Diese prospektive europäische Registerstudie konnte zeigen, dass bei Eintreffen eines NGS Befundes bis zum 8. Lebensjahr noch 59% der schwersten cobalamin nicht responsiven Krankheitsunterform (cbl-) und 72% Patienten mit der mildereren Krankheitsunterform (cbl+) asymptomatisch sind und prä-symptomatisch behandelt werden könnten (Heringer et al. 2016, Table 2). Außerdem wurde gezeigt, dass (cbl-) Patienten mit Identifizierung im NGS seltener eine Bewegungsstörung und eine motorische Entwicklungsstörung entwickelten als Patienten, die symptomatisch diagnostiziert wurden (10% versus 39%, $p=0,002$; 7% versus 25%, $p=0.008$).

Hörster 2020:

Im weiteren Verlauf wurden detailliertere Daten innerhalb desselben europäischen Registers prospektiv untersucht. Patienten mit der mildereren cobalamin-responsiven Verlaufsform (cblA) zeigten erste Symptome mit einem Medianwert von 28 Tagen und wären damit durch das NGS präsymptomatisch zu finden (Hörster et al. 2020, Table 5). Im Verlauf zeigen diese Patienten dann unter Therapie mit Hydroxocobalamin signifikant weniger Bewegungsstörungen ($n = 1/27$ [4%]) als die Vergleichsgruppe mit der schwersten nicht-cobalamin-responsiven Krankheitsform ($n = 29/89$ [30%]; $\chi^2[1] = 9.0$; $P < .05$, log-linear model). Auch das Überleben (keine Todesfälle) und die somatische Entwicklung sind signifikant besser.

Reischl-Hajjabadi 2023

In der Studie von Reischl-Hajjabadi werden diese Erfahrungen bestätigt: 1 Patient mit cobalamin-responsiver MMA zeigt vor Eintreffen des NGS Befundes im Alter von 4 Tagen eine Stoffwechselentgleisung, hatte aber im Verlauf einen normalen IQ und keine krankheitsspezifischen Symptome und der zweite Patient blieb asymptomatisch nach früher Diagnose und Therapie.

Isolierte Methylmalonazidämien (MMA) und Propionazidämie:

Hajes 2020

Im Rahmen einer historischen Kohortenstudie wurden die Daten von 76 Patienten (31 PA und 45 MMA) und fanden eine Risikoreduktion für Langzeitschäden durch die erste Stoffwechselkrise im günstigsten Fall von 46 auf 23% in Abhängigkeit vom Eintreffen des Screeningergebnisses (Hajes et al. 2020, Table 3).

Propionazidämie.

Heringer 2016

In der prospektiven europäischen Registerstudie konnte gezeigt werden, dass bis zum 8. Lebensjahr noch 63 % der Patienten mit Propionazidämie asymptomatisch waren und präsymptomatisch behandelt werden konnten (Heringer et al. 2016).

McCory 2017

Eine Studie mit Daten von 58 Propionazidämie-Patienten aus dem US-amerikanischen IBEM-IS (Inborn Errors of Metabolism Information System) zeigt, dass Patienten im NGS im Vergleich zu den erst nach Auftreten von klinischen Symptomen untersuchten Patienten früher diagnostiziert ($P=0,004$) und behandelt wurden ($P=0,011$). Die Hälfte der Patienten aus dem NGS (10/21) war in dieser Studie bei Diagnosestellung asymptomatisch (McCory et al. 2017).

Darüber hinaus wurde folgende Publikation im Nachgang der Erörterung eingereicht:

Rossmann J, Christ S, Richter S et al. Validated UPLC-MS/MS method for the analysis of vitamin B(6) pyridoxal 5-phosphate, pyridoxal, pyridoxine, pyridoxamine, and pyridoxic acid in human cerebrospinal fluid. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2022; 1212: 123503. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2022.123503>.