

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Kinder-Richtlinie:

Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26
SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V:

Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer
Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und
Methylmalonazidurie) im Erweiterten Neugeborenen-
Screening

Vom 15. Mai 2025

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	3
1. Rechtsgrundlage.....	4
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
2.1 Medizinischer Hintergrund	4
2.2 Nutzenbewertung.....	5
2.2.1 Gegenstand der Nutzenbewertung.....	5
2.2.2 Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts	6
2.2.3 Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG- Abschlussberichts durch den G-BA	8
2.3 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines Screenings auf Vitamin B12- Mangel, MMA, PA und HU	8
2.4 Machbarkeit und Ausgestaltung eines Screenings auf Vitamin B12-Mangel, MMA, PA und HU.....	9
2.4.1 Durchführung einer Sachverständigenanhörung.....	10
2.4.2 Recherche der Abteilung Fachberatung Medizin zum Neugeborenen-Screening auf Vitamin B12-Mangel, MMA, PA und HU im internationalen Vergleich.	11
2.5 Notwendigkeit für die Aufnahme von Vitamin B12-Mangel, MMA, PA und HU in das Erweiterte Neugeborenen-Screening	13
2.6 Evaluation	19
2.7 Wirtschaftlichkeit	20
2.8 Fazit.....	20

3.	Stellungnahmeverfahren	20
4.	Bürokratiekostenermittlung	22
5.	Verfahrensablauf	22
6.	Fazit.....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
C0	Carnitin
C2	Acetyl-Carnitin
C3	Propionyl-Carnitin
C16	Palmitoyl-Carnitin
Cbl	Cobalamin
cbl ⁺	Cobalamin-responsiv
cblA, cblB, cblD1, cblD2, cblE, cblG	Methylcobalaminmangel-Subtypen
CBS-Mangel	Cystathionin-Beta-Synthase-Mangel
ENS	Erweitertes Neugeborenen-Screening
Hcy	Homocystein
HU	Homocystinurie
i.m.	Intramuskulär
k. A.	keine Angabe
LC-MS/MS	Flüssigkeitschromatografie mit MS/MS
Met	Methionin
MMA	Methylmalonazidurie
MSMS MS/MS	Tandemmassenspektrometrie
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
mut0	vollständiger Ausfall der Methylmalonyl-CoA-Mutase
mut-	partieller Ausfall der Methylmalonyl-CoA-Mutase
NGS	Neugeborenen-Screening
PA	Propionazidämie
Phe	Phenylalanin
p.o.	Per os /oral
RMD	Remethylierungsstörung (MTHFR, methylcobalamine deficiencies)
RUSP	Recommended Uniform Screening Panel
tHcy THcy	total homocysteine / Gesamt-Homocystein

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) beschließt die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der gesetzlich Versicherten.

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 26 Absatz 2 in Verbindung mit §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 Satz 1 Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungsmethoden zur Früherkennung von Krankheiten daraufhin, ob das Vor- und Frühstadium dieser Krankheiten durch diagnostische Maßnahmen erfassbar ist, die Krankheitszeichen medizinisch-technisch genügend eindeutig zu erfassen sind, genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden sind, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eindeutig zu diagnostizieren und zu behandeln sowie ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit eines Screenings nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Untersuchung zur Früherkennung von Krankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Der Anlass des Verfahrens war der Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V, der vom Plenum am 20. Oktober 2022 angenommen wurde, auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie [HU], Propionazidämie [PA] und Methylmalonazidurie [MMA]) im erweiterten Neugeborenen-Screening (ENS).

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss wird das Screening auf Vitamin B12-Mangel sowie auf die Zielerkrankungen HU, PA, MMA, in das ENS aufgenommen.

Berücksichtigt wurden die Ergebnisse des Abschlussberichts S22-02 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen ersten Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur, eine gesonderte Sachverständigenanhörung, die Ergebnisse der Recherche der Abteilung Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA (Abt. FBMed) zum Neugeborenen-Screening auf Vitamin B12-Mangel, MMA, PA und HU im internationalen Vergleich sowie die Stellungnahmen im Rahmen des gesetzlich vorgesehenen Stellungsverfahren.

2.1 Medizinischer Hintergrund

Vitamin B12-Mangel, HU, PA und MMA können die motorische und neurokognitive Entwicklung von Kindern gefährden. In Abhängigkeit von der Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung kann das Leben eines Neugeborenen in Gefahr sein. Die Angaben zur Häufigkeit des ernährungsbedingten Vitamin B12-Mangels variieren zwischen 1/5 300 bis zu weniger als 1/100 000 Neugeborene und resultieren im Wesentlichen aus Untersuchungen in Neugeborenen-Screenings auf eben einen solchen Mangel.

Vitamin B12-Mangel kann durch mütterlichen Mangel oder einen genetisch bedingten Transcobalamin-II-Mangel verursacht werden. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis erhöhter Methylmalonsäure im Urin und einen erhöhten Homocysteinwert im Plasma. Eine

genetische Analyse ermöglicht die Abklärung eines Transcobalamin-II-Mangels. Für den Transcobalamin-II-Mangel wird auf der Seite <https://www.orpha.net>, dem Portal für seltene Erkrankungen und Orphan Drugs, eine Prävalenz von weniger als 1/1 000 000 angegeben. Die Behandlung besteht aus parenteraler Vitamin B12-Gabe, die bei mütterlichem Mangel kurzfristig und bei genetischer Ursache lebenslang erfolgt.

Homocystinurie (HU): Die Prävalenz beträgt 1/500 000. HU umfasst mehrere Typen, die alle durch erhöhtes Homocystein im Blut und Homocystein im Urin gekennzeichnet sind. Typ 1 HU, auch als klassische Homocysteinurie bekannt, wird durch einen Cystathionin-Beta-Synthase- (CBS)-Mangel verursacht und kann Pyridoxin-responsiv oder -non-responsiv sein. Typ 2 HU entsteht durch einen Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase- (MTHFR)-Mangel. Weitere Formen werden durch Methylcobalaminmangel-Subtypen (cblD1, cblE, cblG) verursacht. Die Symptome variieren je nach Typ und können Augen, Skelett, Gefäßsystem und Gehirn betreffen. Die Diagnose wird durch genetische Analyse gestellt. Die Behandlung umfasst lebenslang die Gabe von Vitaminen, eine proteinarme Diät und die Verabreichung von Betain.

Propionazidämie (PA): Die Prävalenz liegt zwischen 1/50 000 und mehr als 1/100 000. PA wird durch einen Propionyl-CoA-Carboxylase-Mangel verursacht, der zu einer Anreicherung von Propionsäure führt. Dies kann zu schweren Stoffwechsellentgleisungen führen, die unbehandelt zu irreversiblen Gehirnschäden bis hin zum Tod führen (metabolischer Schlaganfall). Die Diagnose basiert auf dem Nachweis erhöhter organischer Säuren im Urin, erhöhtem Propionylcarnitin im Blut und einer genetischen Analyse. Die Behandlung beinhaltet Akuttherapie bei Stoffwechsellentgleisungen, eine proteinbewusste Diät, die Gabe von Carnitin, Maßnahmen zum Darmflora-Management und möglicherweise eine Lebertransplantation im Kleinkindalter.

Methylmalonazidurie (MMA): Die Prävalenz beträgt 1/250 000. Bei der MMA handelt es sich um eine Sammelbezeichnung für mehrere seltene angeborene (autosomal-rezessiv vererbte) Erkrankungen, die wie die PA zur Gruppe der Organoazidopathien gehören. Zu unterscheiden ist die MMA ohne HU von einer MMA mit HU. Dabei ist die MMA ohne HU nochmals nach Vitamin B12-responsiv (cblA, cblB, cblD2) bzw. Vitamin B12-resistent Typ mut⁰ und partiell Vitamin B12-resistent Typ mut⁻ zu unterscheiden. Die Symptome umfassen Stoffwechsellentgleisungen sowie Organ- und Gehirnschäden. Die Diagnose erfolgt durch den Nachweis organischer Säuren im Urin, erhöhtem Propionylcarnitin im Blut und eine genetische Analyse. Die Behandlung ähnelt der von PA, wobei bei responsiven Typen zusätzlich Vitamin B12 gegeben wird. In einigen Fällen kann auch eine Lebertransplantation erwogen werden.

Das Ziel eines Neugeborenen-Screenings ist die frühe Erkennung und Behandlung zur Vermeidung irreversibler neurologischer Schäden im Sinne eines Residualsyndroms (siehe S. 1 – 4 Hintergrund; Abschlussberichts S22-02 IQWiG).

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1 Gegenstand der Nutzenbewertung

Das Ziel der Nutzenbewertung ist eine Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (HU, PA und MMA) im ENS im Vergleich zu keinem Screening auf die vier Zielerkrankungen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zu bewerten.

2.2.2 Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts

2.2.2.1 Spezifische Aspekte zu den genetisch bedingten Zielerkrankungen (HU, PA, MMA, genetisch-bedingter Vitamin B12-Mangel)

Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass der Nutzen der Früherkennung einer HU, MMA und PA angesichts fehlender auswertbarer Daten unklar ist. Angesichts der schwachen Genotyp-Phänotyp-Korrelation und der bisher verfügbaren lediglich krankheitsmodulierenden Therapie für die Behandlung der hier betrachteten genetisch bedingten Zielerkrankungen gibt es auch keine Basis, auf der Annahmen für einen patientenrelevanten Vorteil für die Betroffenen getroffen werden könnten: Die chronische Toxizität der nach wie vor anfallenden toxischen Metabolite wird in Summe zu mehr oder weniger, früher oder später kumulierender Morbidität führen, deren Ausmaß jedoch schwer vorhersehbar ist. Losgelöst davon wäre zu beachten, dass sich insbesondere bei von PA und MMA Betroffenen bereits vor Durchführung des Screeningtests oder während dessen Auswertung schwerwiegende Symptome bis hin zum Tod entwickeln können. Die Häufigkeit des Auftretens und dementsprechend die Auswirkungen auf die Bewertung eines möglichen Nutzens eines Screenings sind unklar.

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

In Bezug auf den genetisch-bedingten Vitamin B12-Mangel führt das IQWiG aus, dass der Verdacht darauf durch den Nachweis erhöhter Methylmalonsäure im Urin und einen erhöhten Homocysteinwert im Plasma sowie eine sich anschließende genetische Analyse bestätigt werden kann. Die Behandlung besteht aus lebenslanger parenteraler Vitamin B12-Gabe. Eine Diagnose und ein Therapiebeginn im symptomfreien Frühstadium können die irreversiblen Schäden verhindern. Eine Bewertung des genetisch-bedingten Vitamin B12-Mangels erfolgte mangels Daten durch das IQWiG nicht. Das IQWiG weist im Medizinischen Hintergrund auch darauf hin, dass der genetische-bedingte Vitamin B12-Mangel (Transcobalamin-II-Mangel) mit einer Prävalenz von weniger als 1/1 000 000 sehr selten ist.

In der Gesamtschau bleibt der Nutzen oder Schaden der Früherkennung einer HU, PA und MMA im Rahmen des ENS unklar (siehe S. 23 – 24 Abschlussberichts S22-02 IQWiG).

2.2.2.2 Spezifische Aspekte zum erworbenen Vitamin B12-Mangel

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

Dennoch leitet das IQWiG folgende Nutzensaussage wie folgt her:

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

Therapiebeginn vorteilhaft, zumal zum Zeitpunkt eines auffälligen Screeningbefundes die Neugeborenen in aller Regel noch symptomfrei sind (Latenzphase).

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

In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass es derzeit keine eindeutige konsentrierte Falldefinition eines erworbenen Vitamin B12-Mangels gibt, die eine Identifizierung derjenigen Neugeborenen ermöglicht, die tatsächlich von einer Behandlung profitieren¹. Es ist daher unschädlich, dass im Rahmen des vorliegenden Berichts die Testgenauigkeit einer Screeningstrategie zum Finden eines Vitamin B12-Mangels nicht näher untersucht wurde. Denn nur bei einer hinreichend klaren Falldefinition könnte man Studiendaten zur Testgüte überhaupt bewerten. Andererseits ist unzweifelhaft, dass die Sensitivität einer Screening-Strategie (vermutlich deutlich) höher als 0 % liegt, sodass in jedem Fall mehr Betroffene zu einem frühen, möglichst asymptomatischen Zeitpunkt diagnostiziert werden könnten als bislang. Für die praktische Umsetzung einer Screening-Strategie bedeutet die fragliche Falldefinition jedoch, dass ein dezidierter Screening-/Behandlungsalgorithmus derzeit nicht sicher vorgegeben ist.

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

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

Die Dauer einer etwaigen Übertherapie beim erworbenen Vitamin B12-Mangel ist zeitlich begrenzt, da dieser nur kurzzeitig behandelt wird. Wie von den Stellungnehmenden zum IQWiG-Vorbericht vorgetragen, sei die Behandlung aufgrund der möglichen oralen Applikation wenig belastend für das betroffene Neugeborene und seine Angehörigen. Hinsichtlich dieser neuen Therapieempfehlung wurde jedoch noch keine Einigkeit über Dosierung und Dauer herbeigeführt. Für die Dauer der Abklärungsdiagnostik kommt gemäß Expertenaussage eine nicht-invasive orale Therapie jedoch nicht zum Einsatz. Während dieser wird den Neugeborenen parenteral (sofern möglich intravenös, andernfalls intramuskulär) wenigstens an drei aufeinanderfolgenden Tagen hochdosiertes Vitamin B12 verabreicht. Diese Gabe erfolgt vorsorglich, um bis zum Vorliegen der Ergebnisse der Abklärungsdiagnostik die gemäß Screeningbefund in Frage kommenden Erkrankungen (genetische Erkrankungen der Vitamin B12-responsiven Unterformen der MMA und enteraler Resorptionsstörungen) vom frühesten möglichen Zeitpunkt an zu therapieren und somit das Risiko zum Auftreten von ggf. irreversiblen Folgeschäden zu minimieren. Verfügbare Fachinformationen für verwendete Präparate weisen dabei eine Häufigkeit von Nebenwirkungen sehr selten aus (<1/10 000; „anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen“ sowie „Akne, ekzematöse und urtikarielle Arzneimittelreaktionen“) (siehe S. 24 – 25 Abschlussberichts S22-02 IQWiG).

¹ Mütze U, Gleich F, Haas D, Urschitz MS, Röschinger W, Janzen N, et al. Vitamin B12 Deficiency Newborn Screening. *Pediatrics* 2024;154(2):e2023064809.

2.2.2.3 Zusammenfassende Bewertung zum erworbenen Vitamin B12-Mangel

Daher wird in der Gesamtschau basierend auf den vorgenannten Überlegungen ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Früherkennung eines erworbenen Vitamin B12-Mangels abgeleitet. Denn letztlich stehen sich hier im Wesentlichen ein im Einzelfall erheblicher Nutzen (Vermeidung der irreversiblen Schäden eines erworbenen Vitamin B12-Mangels) und ein sehr geringer Schaden (psychische Belastung und Vitamin B12-Gabe bei falsch-positivem Befund) gegenüber (siehe S. 26 Abschlussberichts S22-02 IQWiG).

2.2.2.4 Fazit der Nutzenbewertung

In der Abwägung von möglichem Nutzen und Schaden ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer Früherkennung eines erworbenen Vitamin B12-Mangels im Rahmen des ENS. Mangels aussagekräftiger Evidenz aus Interventionsstudien zur Screeningkette sowie vergleichender Interventionsstudien zum Therapiebeginn sind Nutzen oder Schaden der Früherkennung einer HU, PA und MMA im Rahmen des ENS hingegen unklar. Eine Bewertung des genetisch-bedingten Vitamin B12-Mangels erfolgte mangels Daten durch das IQWiG nicht. Da jedoch ein alleiniges Vitamin B12-Mangel-Screening technisch kaum durchführbar erscheint, sollte eine gemeinsame Früherkennung aller vier hier relevanten Zielerkrankungen erwogen werden.

2.2.3 Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG-Abschlussberichts durch den G-BA

Der G-BA schließt sich dem Fazit des IQWiG zur Nutzenbewertung an und stellt für die Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels, einer HU, einer PA und einer MMA als Zielerkrankung im Rahmen des ENS einen Nutzen fest.

Aufgrund der vorliegenden ESPED-Daten ist ein Nutzen einer Früherkennung eines erworbenen Vitamin B12-Mangels im Rahmen des ENS gegeben. Bei der Bewertung des Screenings auf die vier Zielerkrankungen ist zu beachten, dass der erworbene Vitamin B12-Mangel häufiger auftritt als MMA, PA und HU. Außerdem ist ein alleiniges Vitamin B12-Mangel-Screening im Rahmen des ENS technisch nicht durchführbar, da hierfür weitgehend die gleichen Parameter verwendet werden wie für ein Screening auf MMA, PA und HU. Laut Expertenauskunft ist eine direkte Bestimmung von Holotranscobalamin zum Nachweis eines Vitamin B12-Mangels unter Verwendung von Trockenblut auf Filterpapierkarten technisch derzeit nicht umsetzbar. Insbesondere in den Fällen, in denen Neugeborene kurz nach Geburt symptomatisch sind oder werden, wäre es schwerlich zu rechtfertigen, den diagnostischen Hinweis oder Nachweis einer Vitamin B12-assoziierten Stoffwechselstörung ignoriert oder vernichtet zu haben. Da als unvermeidbarer Nebenbefund der Bestimmung des Vitamin B12-Mangels auch die Ergebnisse der übrigen drei Zielerkrankungen (HU, PA, MMA) vorliegen, ist die Nutzung dieser zum Wohle betroffener Kinder ethisch geboten, das Ignorieren dieser wäre gar als fahrlässig zu werten. Es ist keine negative Nutzen-Schaden-Bilanz eines Screenings auf Vitamin B12-assoziierte Stoffwechselstörungen erkennbar, so dass ein Screening auf alle vier Zielerkrankungen in ihrer Kombination als medizinisch sinnvoll bewertet und der Nutzen anerkannt wird.

2.3 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines Screenings auf Vitamin B12- Mangel, MMA, PA und HU

Die Prävalenz des ernährungsbedingten Vitamin B12-Mangels beträgt ca. 1/5 300 bis zu weniger als 1/100 000. Die Studie Mütze 2024 hat gezeigt, dass Neugeborene, die auf einen

ernährungsbedingten Vitamin B12-Mangel nicht gescreent werden, ein vierfach höheres Risiko haben symptomatisch zu werden. Trotz der vielen Einschränkungen dieser auf ESPED-Daten basierten Studie gibt sie einen Hinweis darauf, dass bei Kindern, die durch ein Screening frühzeitig identifiziert wurden und eine frühe Behandlung erhalten haben, der symptomatische Verlauf verhindert werden kann.

Bei dem ernährungsbedingten Vitamin B12-Mangel und einigen Formen der HU können durch eine verspätete Diagnose bis zu fünf Jahren² aufgrund der unspezifischen Symptomatik irreversible Schäden auftreten.

Im Heidelberger Pilot-Projekt sind einige Kinder mit MMA und PA vor der Übermittlung des Screeningbefundes symptomatisch geworden oder sogar verstorben. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik bei MMA und PA kann die verzögerte Diagnosestellung zu irreversiblen Schäden oder zum Tode führen. Daher ist der diagnostische Hinweis aus der Früherkennung für die frühe Therapie essenziell. Dadurch kann ein besserer Krankheitsverlauf erreicht werden. Mit der Früherkennung können Kinder z.B. zeitnah auf eine Lebertransplantation vorbereitet werden. Studien zeigen, dass die Mortalitätsrate bei diesen Kindern nach einer Lebertransplantation auf 14% bei PA und 11% bei MMA gesenkt werden konnte.³

Kinder mit klassischer HU (CBS) und MTHFR (HU-Subtyp) konnten im Heidelberger Projekt präsymptomatisch diagnostiziert und entsprechend zeitnah therapiert werden, sodass sie asymptomatisch geblieben sind.⁴

Laut der Studie Loeber 2021⁵ führen 17 Länder ein Screening auf MMA, 18 auf PA, 16 auf HU durch. Aufgrund der identischen Untersuchungsparameter wird Vitamin B12-Mangel in diesen Ländern unter dem Screening auf MMA subsummiert. Außerdem zeigen die Stellungnahmen der Abt. FBMed vom 31.05.2021⁶ sowie vom 03.09.2024⁷, dass viele Länder auf mindestens eine dieser Zielerkrankungen z.T. seit längerem im Rahmen des Neugeborenen-Screenings screenen.

Insgesamt wird aufgrund der Vorteile beim Screening auf Vitamin B12-Mangel und die weiteren Zielerkrankungen und der Möglichkeit, durch Screening Kinder früher zu erkennen und damit irreversible Schäden und Todesfälle zu vermeiden, eine Einführung des Screenings als medizinisch notwendig erachtet.

2.4 Machbarkeit und Ausgestaltung eines Screenings auf Vitamin B12-Mangel, MMA, PA und HU

Für die Bewertung der Voraussetzungen nach § 25 Absatz 3 SGB V beim gegenständlichen Screeningverfahren wurden eine Expertenanhörung und weitere Recherchen durch die Abt. FBMed durchgeführt.

2 Mütze U, Gleich F, Garbade SF, Plisson C, Aldámiz-Echevarría L, Arrieta F, et al. Postauthorization safety study of betaine anhydrous. *J Inher Metab Dis* 2022;45(4):719-733.

3 Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation Outcomes in Patients with PA or MMA: A Review of the Literature. *Adv Ther* 2020;37(5):1866-1896.

4 Reischl-Hajjabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, et al. Clinical outcomes and survival of individuals with methylmalonic acidemia, propionic acidemia, classic homocystinuria, and remethylation disorders identified through newborn screening. *medRxiv* 2023:2023.2009.2015.23295546.

5 Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *International Journal of Neonatal Screening* 2021;7(1):15.

6 Anlage 7.4

7 Anlage 7.3

2.4.1 Durchführung einer Sachverständigenanhörung

Die Anhörung fand mit sechs Sachverständigen statt, die die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening, die Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselerkrankungen und die Screeninglabore Heidelberg, München, Hannover und Berlin vertraten. In Vorbereitung auf die Anhörung wurden den Sachverständigen Fragen zur Machbarkeit und möglichen Ausgestaltung eines Screenings, insbesondere zum geeigneten Laborverfahren und Screeningalgorithmus, und zum Umgang mit einem falsch-positiven und falsch-negativen Screeningbefund sowie zu möglichen Therapieoptionen übersandt.

Die Sachverständigen erklärten, dass zwar nicht alle Kinder mit den Zielerkrankungen von einer Früherkennung profitieren können, etwa Kinder mit schweren Formen von MMA und PA. Es wurde auf eine Studie von Heringer 2016 hingewiesen, die die Latenz bis zum Auftreten von Symptomen auch hinsichtlich des möglichen Nutzens eines NGS (Befund bis Tag 8) evaluierte hat. Diese Studie konnte zeigen, dass am 8. Lebenstag je nach Ausprägungen der MMA und PA noch 59 % bis 72 % der Kinder asymptomatisch sind und präsymptomatisch behandelt werden könnten.⁸

Den ESPED-Daten konnte entnommen werden, dass ungescreente Kinder auf Vitamin B12-Mangel im Vergleich zu gescreenten Kindern ein viermal höheres Risiko haben, symptomatisch zu werden. Den Kindern, die von der Früherkennung nicht profitieren, wird außerdem kein Schaden zugefügt. In diesen Fällen profitieren die Eltern von einer frühen Diagnostik und ggf. Therapieeinleitung, um so den Zeitraum der Verunsicherung zu verkürzen und ggf. möglichen Schäden des Kindes entgegenzuwirken.

Das Screeningverfahren sollte als zweistufiges Verfahren (Second-tier-Verfahren) gestaltet werden. Als Primärparameter (First-tier) werden Parameter aus der Tandemmassenspektrometrie verwendet, die im Rahmen des Regelscreenings bereits durchgeführt wird. Bei auffälligen Werten von Propionylcarnitin oder Methionin sollen anschließend aus der gleichen Trockenblutkarte mittels Flüssigkeitschromatographie und Tandemmassenspektromie (LC-MS/MS) weitere Parameter (Methylmalonsäure, Methylcitrat, 3-OH-Propionsäure, Homocystein) im Second-Tier bestimmt werden. Der Aufwand, der durch das Second-Tier-Verfahren entsteht, welches noch nicht in allen Laboren etabliert ist, wurde von einigen Sachverständigen als realistisch eingeschätzt. Andere Sachverständige schätzten diesen als relativ hoch und nur mit zusätzlichen Ressourcen umsetzbar ein.

Die Sachverständigen haben überdies angemerkt, dass für die Etablierung des Second-Tier-Verfahrens in den Laboren eine Übergangszeit von sechs bis zwölf Wochen notwendig ist.

Der Aufwand für die Stoffwechselambulanzen wurde als vertretbar eingeschätzt. Es wurde zudem argumentiert, dass die Kinder, die eine der Zielerkrankungen haben, die Kapazitäten der Stoffwechselambulanzen egal ob mit oder ohne Screening in Anspruch nehmen werden. Der Vorteil des Screenings besteht in diesem Fall jedoch darin, dass diese Kinder mit einer Verdachtsdiagnose in die Stoffwechselambulanz gehen anstatt mit unspezifischer Symptomatik, was die Einleitung der Therapie beschleunigt und die Wahrscheinlichkeit der Entstehung irreversibler Schäden verringert.

Ferner bestätigten Sachverständige, dass keine Langzeitdaten der Therapie-Outcomes vorhanden sind.

⁸ Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Barić I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inher Metab Dis* 2016;39(3):341-353.

2.4.2 Recherche der Abteilung Fachberatung Medizin zum Neugeborenen-Screening auf Vitamin B12-Mangel, MMA, PA und HU im internationalen Vergleich.

Die Abteilung FBMed wurde mit einer Recherche über ein Neugeborenen-Screening auf Vitamin B12-Mangel, MMA, PA und HU im internationalen Vergleich beauftragt.

Die Ergebnisse der Befragung wurden wie folgt zusammengefasst:

In einigen Ländern werden Neugeborene bereits seit längerem auf die HU, PA, MMA gescreent. In Estland und Österreich wird zudem auf Vitamin B12-Mangel gescreent.

- HU: Irland (seit 1971), Tschechische Republik, Vereinigtes Königreich
- MMA und PA: Belgien (flämisch), Kanada (Maritime Program), Niederlande
- HU, MMA und PA: Belgien (französisch), Dänemark, Estland, Finnland, Island, Israel, Neuseeland, Norwegen, Österreich, Taiwan

Zusätzlich erfolgt in der Tschechischen Republik und Österreich ein Screening auf Remethylierungsstörungen (RMD). Norwegen plant ab Herbst 2024 ein RMD-Screening.

Als Untersuchungsmaterial werden Trockenblutkarten verwendet, die Analyse erfolgt mittels Tandemmassenspektrometrie. Je nach Zielerkrankung werden verschiedene Markermetabolite bestimmt.

Folgende Markermetabolite werden bestimmt:

- HCY (CBS): Met, Met/Phe, THcy
- MMA und PA: C3, C3/C2, C3/C0, C3/C16, Methylmalonsäure und für PA zusätzlich in den Niederlanden und Israel Methylzitat
- RMD (MTHFR) Met, Met/Phe, THcy, Methylmalonsäure
- Vitamin B12-Mangel: C3, C3/C2, Met, C3/Met, Methylmalonsäure, Met/Phe

In Norwegen wird als Third-Tier eine DNA-Sequenzierung durchgeführt.

Für die Abklärungsdiagnostik wird frisches Blut und Urin verwendet.

Das Vorgehen bei der Einführung neuer Screenings wurde für einige Länder detailliert beschrieben, zum Teil nach Durchführung von Pilotstudien. In den Niederlanden wird aktuell die Erweiterung des Screeningprogramms evaluiert.

In Österreich erfolgt seit 2017 ein Second-Tier-Screening auf Vitamin B12-Mangel. Auch über das Screening auf RMD oder MMA können Neugeborene mit Vitamin B12-Mangel entdeckt werden. Die Einführung eines gezielten Vitamin B12-Screenings ist in Belgien (flämisch) in Planung.

Neugeborene mit Vitamin B12-Mangel wurden beim Screening auf MMA /PA oder RMD über die Differentialdiagnostik entdeckt, so dass der Vitamin B12-Mangel als sekundäres Target fungierte.

Ein alleiniges Screening auf Vitamin B12-Mangel – ohne Screening auf die anderen Organoazidopathien – wird in den aufgeführten Ländern nicht umgesetzt und scheint angesichts gleicher Markermetabolite nicht sinnvoll.

2.4.3 Heidelberger Pilotprojekt

Das Screening auf u. a. Vitamin B12-Mangel, HU, MMA, PA wurde im Rahmen der Studie NGS 2020 /NGS 2025⁹ des Dietmar-Hopp-Stoffwechszentrums in drei Laboren (Heidelberg, Hannover und München) als Pilotprojekt eingeführt. Der Screeningalgorithmus ist in der Publikation Gramer, 2020¹⁰ beschrieben (siehe Abbildung).

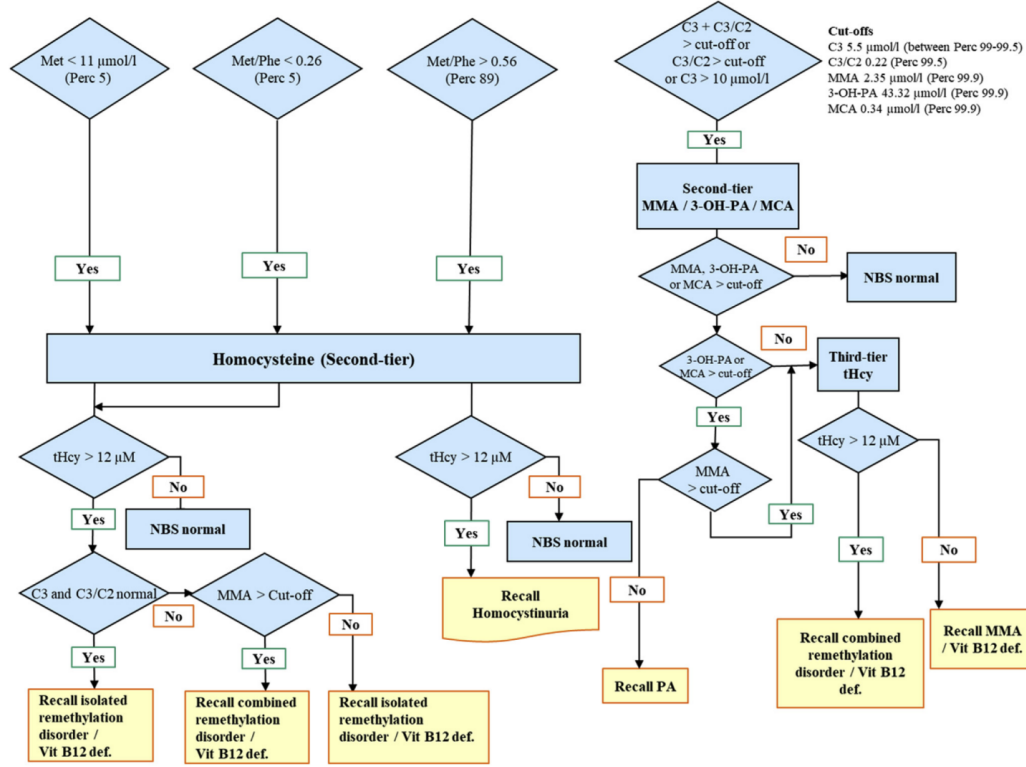


Figure 1. Second-tier algorithms used in the study Newborn screening 2020. Recall for vitamin B₁₂ deficiency if tHcy <50 µmol/L; recall for isolated or combined remethylation disorder if tHcy ≥50 µmol/L. def., deficiency; Recall MMA, recall for methylmalonic aciduria; Recall PA, recall for propionic aciduria; Vit, vitamin; Perc, percentile.

Abbildung 1. Darstellung des in der Studie verwendeten Algorithmus.

Die First-Tier-Parameter sind bereits im aktuellen Screeningalgorithmus für die im Neugeborenen-Screening bestehenden Erkrankungen etabliert. Der Aufwand für die Implementierung eines Second-Tier-Verfahrens wie im Pilotprojekt wurde von einigen Sachverständigen als gering eingeschätzt, da nur für ca. 8 % der Proben ein Second-Tier durchgeführt werden muss.

Die Daten, die im Rahmen des Pilotprojektes in Deutschland erhoben wurden, zeigen, dass die Gütekriterien des gewählten Screeningalgorithmus mit den Gütekriterien des Screenings auf die existierenden Erkrankungen im ENS vergleichbar sind. Der Positive Vorhersagewert dieses kombinierten Screeningalgorithmus für hierdurch erfassbare Zielkrankheiten lag in der

9 Deutsches Register Klinischer Studien. Langzeit-Entwicklung von Patienten mit angeborenen Störungen des Intermediärstoffwechsels nach Diagnosestellung im erweiterten Neugeborenen-Screening; NGS2020/ NGS2025 [online]. 2022 [Zugriff: 03.11.2023]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00013329>.

10 Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klinke G, Monostori P, Mütze U, et al. Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications. J Pediatr 2020;216:165-172.e164.

Heidelberger Pilotstudie bei 0,45 bzw. 0,55, wenn nur die Reifgeborenen in die Berechnung einbezogen werden.¹¹

Der oben abgebildete Screeningalgorithmus wurde 2023 weiterentwickelt. Es wurde ein zusätzlicher Pfad zur Detektion von Vitamin B12-Mangel aufgenommen. Auch bei einem auffälligen Propionylcarnitin und unauffälligem Quotienten aus Propionylcarnitin und Acetylcarnitin wird im Second-Tier das Homocystein bestimmt.¹²

Entsprechend kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die Durchführung eines Screenings auf Vitamin B12-Mangel, MMA, PA und HU machbar ist.

2.5 Notwendigkeit für die Aufnahme von Vitamin B12-Mangel, MMA, PA und HU in das Erweiterte Neugeborenen-Screening

Die gegenständlichen Zielerkrankungen sind untrennbar in einem Screening durchzuführen. Ein separates Screening auf Vitamin B12-Mangel ist technisch nicht umsetzbar. Die erforderlichen Parameter sind Propionylcarnitin und Methionin. Beide sind erforderlich, da ein Vitamin B12-Mangel an unterschiedlichen Stellen im Stoffwechsel Dysregulationen auslösen kann. Sind diese auffällig– nach laborinternen Standards - kann man anhand dessen noch nicht auf einen isolierten Vitamin B12-Mangel schließen. Erst durch den Einsatz der weiteren Parameter (Methylmalonsäure, Methylcitrat, 3-OH-Propionsäure, Homocystein) im 2nd-tier-Verfahren kann der Screeningbefund als auffällig oder unauffällig bewertet werden (siehe Abbildung 2). Bei auffälligem Screeningbefund ist die nachfolgende Diagnose aller Zielerkrankungen möglich. Dieses Wissen zurückzuhalten, insbesondere in den Fällen, in denen Neugeborene kurz nach Geburt symptomatisch sind oder werden, erscheint dem G-BA ethisch nicht vertretbar. Insbesondere ist die HU so therapierbar, dass die Kinder weitestgehend ohne Beeinträchtigungen leben können. Wird PA oder MMA diagnostiziert, so endet bereits zu diesem Zeitpunkt die Diagnostik und die genetische Abklärung wird durchgeführt. Mit der Klarheit zum Krankheitsbild kann unmittelbar mit der Therapie begonnen werden: In Abhängigkeit von der Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung können dadurch nicht nur frühzeitige Organschädigungen vermindert, sondern auch der Tod eines Neugeborenen vermieden werden.

Die Zielerkrankungen Vitamin B12-Mangel, MMA, PA und HU werden nach einem auffälligen Screeningbefund in einer spezialisierten Einrichtung abgeklärt. In der Regel werden für MMA und PA der Urin auf erhöhte Werte organischer Säuren geprüft und für HU auf erhöhte Aminosäuren. Eine genetische Analyse wird dem angeschlossen.

Ein Vitamin B12-Mangel wird mittels genetischer Analyse unterschieden in den ernährungsbedingten Vitamin B12-Mangel und den genetisch-bedingten Vitamin B12-Mangel des Kindes.

11 Gramer G, Fang-Hoffmann J, Feyh P, Klink G, Monostori P, Mütze U, et al. Newborn Screening for Vitamin B(12) Deficiency in Germany-Strategies, Results, and Public Health Implications. *J Pediatr* 2020;216:165-172.e164.

12 Schnabel E, Kölker S, Gleich F, Feyh P, Hörster F, Haas D, et al. Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria. *Nutrients* [online]. 2023;15(15).

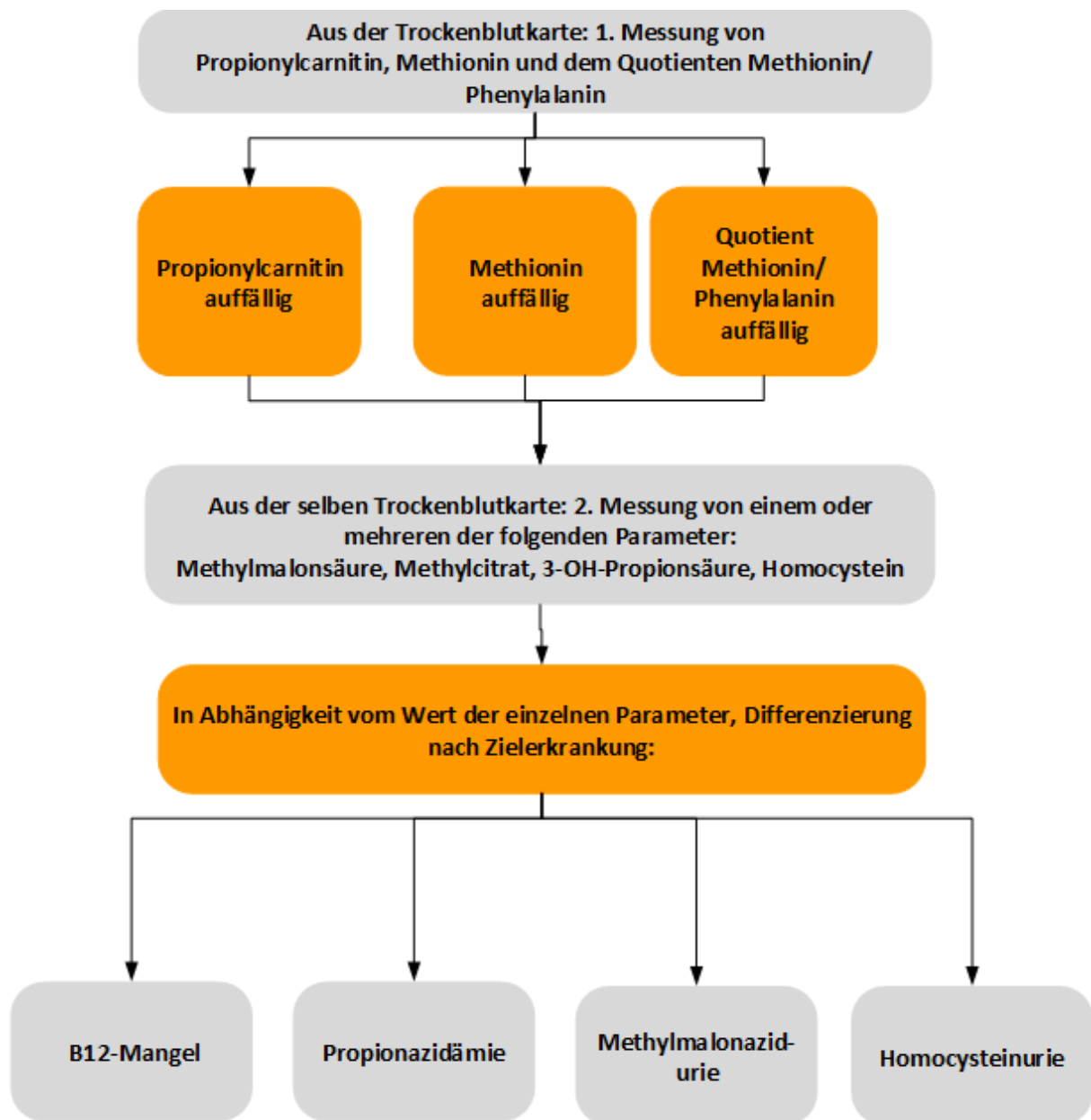


Abbildung 2. Darstellung der Laborparameter für die Diagnostik der Zielerkrankungen

Vitamin B12-Mangel:

Der ernährungsbedingte Vitamin B12-Mangel wird meist jenseits des 5.-6. Lebensmonats bei bereits bestehenden Symptomen diagnostiziert^{13,14}. Eine frühere Diagnose wird durch die unspezifische Symptomatik verschleiert. Initial besteht häufig zunächst eine Entwicklungsverzögerung und Gedeihstörung. Im Verlauf können hämatologische Symptome (Anämie) hinzukommen.

13 Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr* 1992;121(5 Pt 1):710-714.

14 Mütze U, Gleich F, Haas D, Urschitz MS, Röschinger W, Janzen N, et al. Vitamin B12 Deficiency Newborn Screening. *Pediatrics* 2024;154(2):e2023064809.

Bei schwerem Vitamin B12-Mangel kommt es im Verlauf zum Verlust erworbener Fähigkeiten, Krampfanfällen und schwerer Hirnschädigung (z. B. Hirnatrophie, bleibende Entwicklungsstörung und Intelligenzminderung). Erfolgt eine Behandlung erst nach Manifestation der Symptome, sind diese in der Regel nicht mehr vollständig reversibel¹⁵. Es besteht ein hohes Risiko für eine bleibende Entwicklungsstörung. Daher sollte nach Diagnosestellung bzw. bestätigter Verdachtsdiagnose aus dem Neugeborenen-Screening eine kurative Behandlung mit Vitamin B12 schnellstmöglich erfolgen. Eine Falldefinition, also welche Neugeborene mit Vitamin B12 behandelt werden und welche nicht, ist anhand der Ergebnisse aus dem verwendeten Screeningalgorithmus und der ggf. nachfolgenden Diagnostik möglich.

Homocystinurie:

Die HU sind seltene Erkrankungen. Trotzdem haben sie eine hohe medizinische Relevanz und sind gut spezifisch behandelbar. Sie gehen mit gravierenden Entwicklungsstörungen, ophthalmologischen Erkrankungen und vaskulären Ereignissen einher, die durch eine frühe Therapie deutlich abgemindert bzw. vermieden werden können. Insbesondere profitieren Patienten mit mildereren Verlaufsformen, die erst mit steigendem Alter vaskuläre Symptome (z. B. Schlaganfälle) entwickeln und auf eine Vitamintherapie ansprechen. Ergebnisse des Heidelberger Pilotprojekts zeigen, dass auch attenuierte Formen, die besonders gut auf eine Vitamintherapie ansprechen, durch den vorgeschlagenen Screeningalgorithmus detektiert werden¹⁶. Oft heilen die Krankheitsmanifestationen nicht vollständig aus und haben bleibende Schäden zur Folge. Diese könnten durch die frühe Diagnose und Therapie vermieden werden. Bei allen HU besteht durch das NGS die Möglichkeit einer frühen Diagnose bereits in einer asymptomatischen oder frühsymptomatischen Phase. Für alle HU-Formen sind bei frühzeitiger Therapie deutlich bessere Langzeitentwicklungen – oft altersentsprechende Entwicklungen – im Vergleich zum natürlichen Verlauf beschrieben.^{17,18,19,20}

Nach Detektion über das NGS sollte die spezifische Therapie daher schnellstmöglich beginnen. Bei hochauffälligen Befunden (z. B. Hcy > 50 µmol/l) wäre eine umgehende stationäre Aufnahme in eine spezialisierte Einrichtung sinnvoll, bei mildereren Auffälligkeiten eine ambulante Vorstellung nach spätestens eins bis drei Werktagen.

Für die Homocystinurien liegen internationale Leitlinien zur Diagnostik und Therapie vor^{22,21}. Folgende symptomatisch-therapeutische Maßnahmen sind empfohlen und stehen für die Behandlung zur Verfügung:

15 Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr* 1992;121(5 Pt 1):710-714.

16 Schnabel E, Kölker S, Gleich F, Feyh P, Hörster F, Haas D, et al. Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria. *Nutrients* [online]. 2023;15(15).

17 Huemer M, Baumgartner MR. The clinical presentation of cobalamin-related disorders: From acquired deficiencies to inborn errors of absorption and intracellular pathways. *J Inher Metab Dis* 2019;42(4):686-705.

18 Morris AA, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran TI, Chakrapani AB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2017;40(1):49-74.

19 Yverneau M, Leroux S, Imbard A, Gleich F, Arion A, Moreau C, et al. Influence of early identification and therapy on long-term outcomes in early-onset MTHFR deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2022;45(4):848-861.

20 Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inher Metab Dis* 2015;38(6):1007-1019.

21 Huemer M, Diodato D, Schwahn B, Schiff M, Bandeira A, Benoist JF, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. *J Inher Metab Dis* 2017;40(1):21-48.

CBS-Mangel: Bei Vitamin B6-Responsivität Vitamin B6 p.o. (per os: oral) und Folsäure p.o.; bei Nichtansprechen oder Vitamin B6-Teilresponsivität zusätzlich Methionin-restriktive Diät, Betain p.o. und ggf. Vitamin B12-Supplementation²².

MTHFR-Mangel: Hydroxycobalamin (OH-Vitamin B12) parenteral i.m. (intramuskulär) und Betain p.o. Bislang ohne bewiesene Evidenz zu erwägen: Folsäure- oder 5-Methylfolat-Gabe p.o., L-Carnitin-Supplementation p.o. und, bei fortbestehendem Mangel, eine Supplementation von Methionin²⁵.

CblD-Hcy-, CblE-, CblG-Defekt (Subtypen der HU): OH-Vitamin B12 parenteral (i.m.), Betain p.o. und Folsäure p.o.²⁵.

Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für thromboembolische Ereignisse (Immobilität oder mögliche Dehydratation, z. B. bei Fieber) gelten.

Propionazidämie:

Die ersten Symptome bei PA treten je nach Schweregrad der Erkrankung innerhalb der Neugeborenenphase (early onset; Median zwei bis vier Tage) oder danach (late onset; Median fünf bis sechs Monate) auf²².

Eine Studie, die die Latenz bis zum Auftreten von Symptomen auch hinsichtlich des möglichen Nutzens eines NGS evaluierte, konnte zeigen, dass bis zum achten Lebenstag noch 63% der Patientinnen und Patienten mit PA asymptomatisch waren und präsymptomatisch behandelt werden konnten²³.

Eine Studie mit Daten von 58 PA-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 asymptomatisch²⁴.

Im Heidelberger NGS Pilotprojekt waren drei von vier Patienten mit PA asymptomatisch bei Detektion über NGS²⁵. Auch eine weitere Erhebung zeigt, dass mehr als 60 % der Patienten mit PA durch das NGS asymptomatisch detektiert wurden²⁶. In der gemeinsamen Evaluation der NGS Projekte aus Hannover, München und Heidelberg betrug das mediane Alter der Patienten mit PA bei Detektion über NGS sieben Tage. Von fünf Patienten mit PA waren hier

22 Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1041-1057.

23 Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Barić I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2016;39(3):341-353.

24 McCrory NM, Edick MJ, Ahmad A, Lipinski S, Scott Schwoerer JA, Zhai S, et al. Comparison of Methods of Initial Ascertainment in 58 Cases of Propionic Acidemia Enrolled in the Inborn Errors of Metabolism Information System Reveals Significant Differences in Time to Evaluation and Symptoms at Presentation. *J Pediatr* 2017;180:200-205.e208.

25 Schnabel E, Kölker S, Gleich F, Feyh P, Hörster F, Haas D, et al. Combined Newborn Screening Allows Comprehensive Identification also of Attenuated Phenotypes for Methylmalonic Acidurias and Homocystinuria. *Nutrients* [online]. 2023;15(15).

26 Reischl-Hajjabadi AT, Schnabel E, Gleich F, Mengler K, Lindner M, Burgard P, et al. Clinical outcomes and survival of individuals with methylmalonic acidemia, propionic acidemia, classic homocystinuria, and remethylation disorders identified through newborn screening. *medRxiv* 2023:2023.2009.2015.23295546.

bei NGS Befund zwei symptomatisch, zwei asymptomatisch und einer ohne Angaben²⁷. Für die Propionazidämie liegt eine internationale Leitlinie zur Diagnostik und Therapie vor²⁸. Die Standardtherapie der Propionazidämie besteht aus einer speziellen Diät und Pharmakotherapie mit L-Carnitin. Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für metabolische Entgleisungen (z. B. bei Infekten, Operationen) gelten. Als weiterer Therapieansatz steht eine Lebertransplantation zur Verfügung. Eine frühzeitige Transplantation wird zunehmend nicht nur für Patienten mit instabiler Stoffwechselsituation oder bei beginnenden Langzeitkomplikationen in Erwägung gezogen, sondern auch als präemptive Maßnahme für frühdiagnostizierte Patienten^{29,30,31}.

Methylmalonazidurie:

Der Krankheitsverlauf ist durch das wiederholte Auftreten akuter, potentiell lebensbedrohlicher Stoffwechselentgleisungen gekennzeichnet, die bereits im Neugeborenenalter zu einer irreversiblen ZNS-Schädigung führen können. Betroffene entwickeln im Langzeitverlauf zudem eine chronisch progrediente Multiorgan-Beteiligung³². Hierbei sind besonders neurologische (Epilepsie, Entwicklungs- und Bewegungsstörungen) und renale Manifestationen (chronische Niereninsuffizienz) hervorzuheben. Seltener treten Pankreatitis, Optikusatrophie und Kardiomyopathie auf.

Die akute Stoffwechselentgleisung manifestiert sich zunächst unspezifisch mit Inappetenz, Erbrechen und einer Sepsis artigen Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Verschlechterung der Vigilanz bis hin zum Koma. Typische Laborauffälligkeiten sind eine metabolische Azidose und eine Hyperammonämie. Insbesondere in der Neugeborenenzeit ist die differentialdiagnostische Abgrenzung zu häufigen Krankheitsbildern wie der Neugeboreneninfektion oder anderen Stoffwechselkrankheiten eine große Herausforderung³³. Im Rahmen der ersten Entgleisung können bleibende Hirnschädigungen (insbesondere der Basalganglien) entstehen, die den Krankheitsverlauf von Beginn an durch extrapyramidale Bewegungs- und Entwicklungsstörungen ungünstig beeinflussen.

27 Maier EM, Mütze U, Janzen N, Steuerwald U, Nennstiel U, Odenwald B, et al. Collaborative evaluation study on 18 candidate diseases for newborn screening in 1.77 million samples. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2023;46(6):1043-1062.

28 Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. *J Inherit Metab Dis* 2021;44(3):566-592.

29 Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation Outcomes in Patients with PA or MMA: A Review of the Literature. *Adv Ther* 2020;37(5):1866-1896.

30 Molema F, Martinelli D, Hörster F, Kölker S, Tangeraas T, de Koning B, et al. Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data. *J Inherit Metab Dis* 2021;44(3):593-605.

31 Chakrapani A, Stojanovic J, Vara R, De Nictolis F, Spada M, Dionisi-Vici C. Safety, efficacy, and timing of transplantation(s) in propionic and methylmalonic aciduria. *J Inherit Metab Dis* 2023;46(3):466-481.

32 Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014;9(1):130.

33 Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidaemia and propionic acidaemia: First revision. *J Inherit Metab Dis* 2021;44(3):566-592.

Studien zum Krankheitsverlauf unterscheiden zwischen einer frühen (early onset, d.h. in der Neugeborenenphase) und späten (late onset, d.h. nach der Neugeborenenphase) klinischen Manifestation der Erkrankung. Diese Unterteilung ist auch für das Neugeborenen-Screening relevant^{34,35,36}.

Die Therapie sollte frühestmöglich erfolgen. Bei hochgradigem Verdacht auf eine schwere Form der MMA sollte daher eine umgehende stationäre Aufnahme in eine spezialisierte Einrichtung erfolgen. Bei milderer Auffälligkeiten im Neugeborenen-Screening und gutem klinischen Allgemeinbefinden des Kindes kann eine kurzfristige ambulante Vorstellung ausreichend sein.

Für die Methylmalonazidurien liegt eine internationale Leitlinie zur Diagnostik und Therapie vor³⁷.

Die Standardtherapie der Methylmalonazidurie besteht aus einer speziellen Diät und Pharmakotherapie mit L-Carnitin. Zudem sollten alle Betroffenen mit einem Notfallausweis ausgestattet werden und besondere Vorsicht und präventive Maßnahmen in Phasen erhöhten Risikos für metabolische Entgleisungen (z.B. bei Infekten, Operationen) gelten. Die Supplementation mit Hydroxycobalamin ist für B12-responsive Patienten geeignet und sollte nach einem standardisierten Protokoll überprüft werden⁴².

Als weiterer Therapieansatz steht eine Lebertransplantation bzw. die kombinierte Leber-Nieren-Transplantation zur Verfügung^{38,39,40,41,42,43}. Es konnte gezeigt werden, dass eine Transplantation eine positive Auswirkung auf den neurologischen Outcome bei Methylmalonazidurie hat⁴⁸. Eine frühzeitige Transplantation wird zunehmend nicht nur für Patienten mit instabiler Stoffwechselsituation oder bei beginnenden Langzeitkomplikationen in Erwägung gezogen, sondern auch als präemptive Maßnahme für frühdiagnostizierte Patienten^{44,45,48}.

Gesamtbewertung aller Zielerkrankungen:

34 Kölker S, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Lund AM, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 1: the initial presentation. *J Inher Metab Dis* 2015;38(6):1041-1057.

35 Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, Wijburg FA, Freisinger P, Barić I, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inher Metab Dis* 2016;39(3):341-353.

36 Haijes HA, Molema F, Langeveld M, Janssen MC, Bosch AM, van Spronsen F, et al. Retrospective evaluation of the Dutch pre-newborn screening cohort for propionic acidemia and isolated methylmalonic acidemia: What to aim, expect, and evaluate from newborn screening? *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2020;43(3):424-437.

37 Forny P, Hörster F, Ballhausen D, Chakrapani A, Chapman KA, Dionisi-Vici C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision. *J Inher Metab Dis* 2021;44(3):566-592.

38 Chakrapani A, Stojanovic J, Vara R, De Nictolis F, Spada M, Dionisi-Vici C. Safety, efficacy, and timing of transplantation(s) in propionic and methylmalonic aciduria. *J Inher Metab Dis* 2023;46(3):466-481.

39 Molema F, Martinelli D, Hörster F, Kölker S, Tangeras T, de Koning B, et al. Liver and/or kidney transplantation in amino and organic acid-related inborn errors of metabolism: An overview on European data. *J Inher Metab Dis* 2021;44(3):593-605.

40 Yap S, Vara R, Morais A. Post-transplantation Outcomes in Patients with PA or MMA: A Review of the Literature. *Adv Ther* 2020;37(5):1866-1896.

41 Dello Strologo L, Spada M, Vici CD, Atti MCD, Rheault M, Bjerre AK, et al. Renal outcome and plasma methylmalonic acid levels after isolated or combined liver or kidney transplantation in patients with methylmalonic acidemia: A multicenter analysis. *Mol Genet Metab* 2022;137(3):265-272.

42 Martinelli D, Catesini G, Greco B, Guarnera A, Parrillo C, Maines E, et al. Neurologic outcome following liver transplantation for methylmalonic aciduria. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 2023;46(3):450-465.

43 Sen K, Burrage LC, Chapman KA, Ginevic I, Mazariegos GV, Graham BH. Solid organ transplantation in methylmalonic acidemia and propionic acidemia: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine* 2023;25(2):100337.

Der G-BA sieht die Voraussetzungen des § 26 Absatz 2 in Verbindung mit § 25 Absatz 3, § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V im Hinblick auf die Früherkennung der gegenständlichen Zielerkrankungen im Rahmen des ENS als erfüllt an.

Bei den Zielerkrankungen des aktuell geltenden ENS handelt es sich um Stoffwechseldefekte, endokrine, immunologische und hämatologische Störungen, die bei frühzeitiger Diagnose gut behandelt werden können. Der Erfolg des Screenings ist insbesondere abhängig von der Zuverlässigkeit der Befundergebnisse und der Schnelligkeit, mit der in Verdachtsfällen die Abklärungsdiagnostik durchgeführt und die therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden.

Bei dem Screening auf Vitamin B12-Mangel, MMA, PA und HU handelt es sich um eine genetische Reihenuntersuchung, die den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) unterfällt (vgl. § 3 Nr. 1a i. V. m. § 9 GenDG). Die Regelungen zum ENS (§§ 13 ff. Kinder-RL) weichen – aufgrund des medizinisch notwendigen frühestmöglichen Behandlungsbeginn – teilweise von den Anforderungen des GenDG ab. Die Möglichkeit der Abweichung ist nur in begründeten Einzelfällen zulässig, wenn alle zumutbaren Möglichkeiten zur Einhaltung der Vorgaben ausgeschöpft wurden. Es ist daher geboten, das Screening auf Vitamin B12-Mangel sowie die Zielerkrankungen HU, PA, MMA aufgrund der Eilbedürftigkeit der Diagnosestellung und Therapieeinleitung möglichst im präsymptomatischen Stadium im Rahmen des ENS vorzunehmen. Durch eine frühestmögliche Diagnose der genannten Zielerkrankungen und den sich unmittelbar anschließenden vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten im Neugeborenenalter wird die Mortalität und Morbidität durch diese Zielerkrankungen im Vergleich zu einer erst später vorliegenden Diagnose entscheidend reduziert.

Daher wird vorliegend das Screening auf Vitamin B12-Mangel und die Zielerkrankungen (HU, PA, MMA) den Zielerkrankungen im Rahmen des ENS zugeordnet mit der Folge, dass in den Ausnahmefällen einer nicht-ärztlich geleiteten Geburt eine dem GenDG unterfallende Untersuchung nach den Vorgaben der §§ 13-28 Kinder-RL durchgeführt werden kann.

Mit Integration in das bestehende ENS wird zum frühestmöglichen Zeitpunkt ein Behandlungsbeginn ermöglicht. Dabei wird auf bereits in der Versorgung existierende Strukturen, wie akkreditierte Labore für die Screening-Diagnostik sowie flächendeckend wohnortnahe Kliniken, als auch spezialisierte pädiatrische Stoffwechseleinrichtungen für die Abklärungsdiagnostik und Weiterbetreuung der Kinder und Eltern zurückgegriffen, wie im Expertengespräch überzeugend dargelegt wurde.

Die Elterninformation für das ENS wird entsprechend angepasst, so dass die Aufklärung durch die durchführenden Leistungserbringer und die Einwilligung der Eltern für das Screening auf Vitamin B12-Mangel sowie die Zielerkrankungen HU, PA, MMA im Rahmen des ENS erfolgen kann. Screening auf Krankheiten ist immer mit Verunsicherung verbunden und führt zu Ängsten vor dem Ergebnis. Das ENS ist in der Bevölkerung akzeptiert. Das Screening wird bei fast 100 % aller Neugeborenen vorgenommen.

Daher wird mit dem gegenständlichen Beschluss das Screening auf Vitamin B12-Mangel und die Zielerkrankungen HU, PA, MMA in das ENS im § 17 Absatz 1 Kinder-RL aufgenommen.

2.6 Evaluation

Im § 28 der Kinder-Richtlinie ist geregelt, dass das Neugeborenen-Screening jährlich anhand eines Screeningreports bewertet wird. Als Grundlage für die regelmäßige Überprüfung des Neugeborenen-Screenings dienen die in der Kinder-RL definierten Daten für die Erhebung der Qualitätssicherung. Nach Einführung neuer Zielkrankheiten in das erweiterte Neugeborenen-Screening werden die entsprechenden Daten einheitlich erhoben, ausgewertet und im

Screeningreport dargestellt. Ergeben sich aus dem Screeningreport weitere Evaluationsfragestellungen, ist zu prüfen, ob eine anlassbezogene Evaluation erfolgen soll. Im Falle der Notwendigkeit einer anlassbezogenen Evaluation beauftragt der G-BA dazu eine unabhängige wissenschaftliche Institution. Der G-BA wird in einem gesonderten Beschluss die Kriterien festlegen, nach denen die anlassbezogene Evaluation durchgeführt wird.

2.7 Wirtschaftlichkeit

Zur Bewertung der Wirtschaftlichkeit gemäß 2. Kapitel § 10 der Verfo des G-BA ist es prinzipiell notwendig, die Kosten der Versorgungsstrategien mit und ohne Screening auf Vitamin B12-Mangel, Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie mit den jeweiligen Auswirkungen zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Da dem G-BA für eine umfassende Prüfung der Wirtschaftlichkeit eines Screenings auf die genannten Zielerkrankungen keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, und mangels Vorliegens anderslautender Erkenntnisse geht der G-BA davon aus, dass die Wirtschaftlichkeit für ein Screening auf die genannten Zielerkrankungen besteht.

2.8 Fazit

Der G-BA hat auf der Basis aller verfügbaren Daten aus dem IQWiG-Bericht und den im Rahmen des Pilotprojektes in den Laboren Heidelberg, Hannover und München veröffentlichten Studien sowie die Erkenntnisse aus der Sachverständigenanhörung und den Recherchen der Abt. FBMed die Voraussetzungen nach § 26 Absatz 2 i.V.m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 SGB V für ein Screening auf Vitamin B12-Mangel, MMA, PA und HU bei Neugeborenen geprüft und sieht nach umfassender Abwägung aller vorliegenden Erkenntnisse diese Voraussetzungen als erfüllt an.

Der G-BA kommt zu dem Ergebnis, das Screening auf Vitamin B12-Mangel, HU, MMA und PA bei Neugeborenen als 17. bis 20. Zielerkrankungen für das ENS einzuführen.

Die Auswirkungen der Aufnahme der genannten Zielerkrankungen in das ENS werden im Rahmen der jährlichen Datenerhebung und des Screeningreports überprüft.

3. Stellungnahmeverfahren

3.1 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Absatz 5, 5a SGB V sowie nach § 92 Absatz 7d SGB V

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung hat am 23. Januar 2025 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Absatz 5, 5a und § 92 Absatz 7d SGB V mit einer Frist bis zum 21. Februar 2025 beschlossen.

Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Absatz 5 SGB V

Die Bundesärztekammer hat mit Schreiben vom 20. Februar 2025 mitgeteilt, dass auf die Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme verzichtet wird.

Stellungnahme der Bundeszahnärztekammer gemäß § 91 Absatz 5 SGB V

Die Bundeszahnärztekammer hat mit Schreiben vom 19. Februar 2025 mitgeteilt, dass die Bundeszahnärztekammer keine Stellungnahme abgibt, da die zahnärztliche Berufsausübung von den geplanten Änderungen nicht betroffen ist.

Stellungnahme des Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit gemäß § 91 Absatz 5a SGB V

Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit hat am 14. Februar 2025 mitgeteilt, dass auf die Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme verzichtet wird.

Stellungnahmen gemäß § 92 Absatz 7d SGB V

Die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening hat am 19. Februar 2025 eine Stellungnahme abgegeben. Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- & Jugendmedizin hat am 12. Februar 2025 eine Stellungnahme abgegeben.

Die nachfolgend einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaft wurden über ihr Stellungnahmerecht mit Schreiben vom 23. Januar 2025 informiert, haben aber keine Stellungnahme abgegeben:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- & Familienmedizin (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
- Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWI)
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
- Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED)
- Gesellschaft für Neonatologie & Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
- Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie & Jugendmedizin (DGSPJ)
- Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Die nachfolgend wissenschaftlichen Fachgesellschaften wurden von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften zusätzlich ausgewählt, haben aber keine Stellungnahme abgegeben:

- Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie & Geburtshilfe (DGGG)

3.2. Nicht zur Stellungnahme berechnigte Organisationen:

Die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie & Laboratoriumsmedizin hat am 21. Februar 2025 eine Stellungnahme abgegeben.

3.3. Würdigung der Stellungnahmen

Zur Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen wird auf das Kapitel C der Zusammenfassenden Dokumentation verwiesen. Die mündlichen Stellungnahmen enthielten keine neuen Hinweise oder Vorschläge, die nicht bereits Gegenstand der schriftlichen Stellungnahmen waren. Somit ergab sich aus den mündlichen Stellungnahmen für den Beschlussentwurf kein Änderungsbedarf.

3.4 Stellungnahmeverfahren nach § 16 Absatz 2 des Gendiagnostikgesetzes

Vor dem Hintergrund, dass bei diesem Verfahren u. a. das Anwendungskonzept für die Durchführung der genetischen Untersuchung geändert werden soll, ist gemäß § 16 Absatz 2 GenDG die Stellungnahme der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) in die Entscheidung einzubeziehen. Gemäß dem Beschluss des UA MB vom 23. Januar 2025 wurde der GEKO Gelegenheit zur Abgabe einer vorläufigen, schriftlichen Stellungnahme zur Änderung der Kinder-RL gegeben. Der GEKO wurden mit Schreiben vom 23. Januar 2025 die entsprechenden Beschlussunterlagen übermittelt. Die GEKO hat mit Schreiben vom 20. Februar 2025 Hinweise zum Beschlusssentwurf übersandt und darauf aufmerksam gemacht, dass diese noch nicht die Stellungnahme der GEKO nach § 16 Absatz 2 GenDG darstellt. Zur Würdigung der Hinweise wird auf das Kapitel C der Zusammenfassenden Dokumentation verwiesen.

4. Bürokratiekostenermittlung

Mit dem vorliegenden Beschluss wird das Erweiterte Neugeborenen-Screening um das Screening auf Vitamin B12-Mangel sowie auf die Zielerkrankungen Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie ergänzt. In diesem Zusammenhang entstehen keine neuen Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer. Gemäß § 22 Absatz 3 Kinder-RL ist vorgesehen, dass bei Verdacht auf Vorliegen einer Zielkrankheit Datum und Uhrzeit der Befundübermittlung, der Informationsempfänger und das vereinbarte Vorgehen zu dokumentieren sind. Da diese Dokumentation nur bei positiven Befunden zu erfolgen hat und aufgrund der Seltenheit des Vorliegens eines Vitamin B12-Mangels (Häufigkeit 1/5.300 - 1/100.000 Neugeborene) sowie der Zielerkrankungen Homocystinurie (Häufigkeit 1/170.000 - 1/500.000 Neugeborene), Propionazidämie (Häufigkeit 1/50.000 - 1/100.000 Neugeborene) und Methylmalonazidurie (Häufigkeit 1/250.000 Neugeborene) nur wenige positive Befunde im Jahr zu erwarten sind, sind die zusätzlichen Bürokratiekosten gering und werden daher nicht quantifiziert.

5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand/Verfahrensschritt
22.08.2022, aktualisiert am 19.09.2022		Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening
22.09.2022	UA MB	Beschlussempfehlung an das Plenum zur Aufnahme von Beratungen
20.10.2022	Plenum	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens auf Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und

		Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening
24.11.2022	UA MB	<p>Beschluss</p> <p>1. über die Bekanntmachung eines weiteren Beratungsthemas zur Überprüfung gemäß § 26 in Verbindung mit § 135 Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening sowie</p> <p>2. zur Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinproduktehersteller zu Beratungen des G-BA zur Bewertung eines Neugeborenen-Screenings: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening – Aufforderung zur Meldung –</p> <p>Beauftragung des IQWiG mit der Bewertung eines Neugeborenen-Screenings gemäß § 26 SGB V in Verbindung mit § 135 Absatz 1 SGB V: Früherkennung eines Vitamin B12-Mangels und weiterer Zielerkrankungen (Homocystinurie, Propionazidämie und Methylmalonazidurie) im erweiterten Neugeborenen-Screening</p>
12.01.2023		Bekanntmachung des Beratungsthemas und Ermittlung der stellungnahmeberechtigten Medizinprodukteherstellers im Bundesanzeiger
23.02.2023	UA MB	Anhörung zum Einschätzungsverfahren
05.02.2024		Vorlage des IQWiG-Abschlussberichts S22-02
25.04.2024	UA MB	Beauftragung AG mit Durchführung einer Sachverständigenanhörung
18.06.2024		Sachverständigenanhörung
23.01.2025	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungsverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungsverfahrens gemäß §§ 91 Absatz 5 sowie 92 Absatz 7d SGB V
27.03.2025	UA MB	Mündliche Anhörung

24.04.2025	UA MB	Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen, Abschluss der vorbereitenden Beratungen, Beschlussempfehlung
15.05.2025	Plenum	Beschlussfassung

6. Fazit

Der G-BA kommt zu dem Ergebnis, das Screening auf Vitamin B12-Mangel, HU, MMA und PA bei Neugeborenen als 17. bis 20. Zielerkrankungen für das ENS einzuführen.

Berlin, den 15. Mai 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken