



Spitzenverband

GKV-Spitzenverband · Reinhardtstraße 28 · 10117 Berlin

Herrn

Dr. Harald Deisler

Vorsitzender des UA Methodenbewertung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystraße 8

10623 Berlin

Dr. Diedrich Bühler

Ref. Methodenbewertung

Tel.: 030 206288-1302

Fax: 030 206288-81302

Diedrich.Buehler@

gkv-spitzenverband.de

GKV-Spitzenverband

Postfach 04 05 65 · 10063 Berlin

Reinhardtstraße 28 · 10117 Berlin

www.gkv-spitzenverband.de

26.11.2014

Antrag auf Bewertung eines Screenings auf schwere angeborene Immundefekte („SCID-Screening“) bei Neugeborenen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 26 SGB V

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

hiermit stellen wir den Antrag auf Bewertung eines Screenings auf schwere angeborene Immundefekte („SCID-Screening“) bei Neugeborenen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 26 SGB V.

Ziel des Antrages

Diesem Antrag liegt eine Aufbereitung verfügbarer systematischer Reviews zu Grunde (**Anlagen 1 und 2**). Vor dem Hintergrund der Schwere des Krankheitsbildes und den Anhaltspunkten für einen verbesserten Effekt einer vorgezogenen kurativen Therapie erscheint es angesichts der verfügbaren diagnostischen Möglichkeiten geboten, eine vollständige Aufbereitung der verfügbaren Evidenz als Grundlage einer Entscheidung über die Einführung eines „SCID-Screenings“ zur Verfügung zu haben und diese einer Beratung gemäß den genannten Rechtsgrundlagen zuzuführen. Sofern die derzeit bereits verfügbaren Erkenntnisse relevante Fragen, insbesondere zur ausreichenden Sicherung einer therapieleitenden Diagnose unbeantwortet lassen, sollte in der Folge geprüft werden, ob diese in absehbarer Zeit zur Verfügung stehen oder ob die dem G-BA zur Verfügung stehenden Mittel zur Gewinnung von Erkenntnissen eingesetzt werden können.

Relevanz der Erkrankung, Spontanverlauf

Unter dem Begriff „Schwere kombinierte Immundefekte“ (engl. SCID: severe combined immunodeficiency) werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst, denen eine angeborene schwe-

re Störung des Immunsystems zugrunde liegt. Der kombinierte Effekt zeichnet sich dadurch aus, dass sowohl das T-Zell- als auch das B-Zell-System betroffen sind.

Es können grundsätzlich zwei Gruppen von SCID unterschieden werden (Al-Herz et. al 2014)ⁱ:

- **SCID (T-/B+):** Bei dieser Gruppe von Erkrankungen sind B-Zellen vorhanden, aber funktionslos. T-Lymphozyten sind nicht nachweisbar.
- **SCID (T-/B-):** Bei dieser Gruppe von Erkrankungen fehlen T- und B-Zellen vollständig (z. B. retikuläre Dysgenese, Adenosindesaminase (ADA)- Mangel).

In Folge eines SCID besteht eine generalisierte schwere Infektanfälligkeit. Üblicherweise unkompliziert verlaufende Infektionen können schwere Verläufe annehmen, zudem sind jederzeit schwere opportunistische Infektionen möglich.

Spontanverlauf der Erkrankung

Bazian (2012)ⁱⁱ zitiert Daten der European Society for Immunodeficiencies (ESID), nach denen die meisten Kinder innerhalb von 2 Jahren versterben, wenn sie nicht konsequent isoliert oder kurativ behandelt werden.

Behandlung der Erkrankung

Eine schnelle und aggressive Behandlung der Infektionen, eine Infektionsprophylaxe und eine kontinuierliche Antikörper-Substitution sind essentiell, um das Risiko eines frühen Tods zu minimieren. Als einzige kurative Therapie hat sich bisher die allogene Stammzelltransplantation etabliert, Gentherapie und Enzymersatztherapie erscheinen bisher nur bei einzelnen SCID-Formen als möglicher Therapieansatz geeignet (Sponzilli et al 2011)ⁱⁱⁱ.

Zu den schwerwiegenden beobachteten Komplikationen einer Stammzelltransplantation bei SCID zählen die GvHD (Graft-versus-Host-Disease; Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion), Autoimmunerkrankungen und schwerwiegende Infektionserkrankungen (Bazian 2012)^{iv}. Der Schaden einer Stammzelltransplantation ist allerdings in dem Kontext zu betrachten, dass für Kinder mit schwerem kombinierten Immundefekt keine alternative kurative Therapie zur Verfügung steht. Eine multivariate Analyse, die von Antoine et al 2003^v durchgeführt wurde, ergab, dass u. a. ein erhöhtes Alter bei der Transplantation (≥ 6 Monate) und vorausgehende Infektionen des Respirationstrakts als negative prognostische Faktoren für das Langzeitüberleben einzustufen sind (neuere Auswertungen des PIDTC¹). Dieses Ergebnis spricht für den Nutzen einer Vorverlegung der Therapie. Ein weiterer entscheidender Faktor ist die HLA-Kompatibilität des Spenders. Während das Ergebnis der Studie von Brown 2011^{vi} nahelegte, dass der beobachtete Effekt (Überlebensrate von 90 % in

¹ Primary Immune Deficiency Treatment Consortium

der frühen im Vergleich zu 40 % in der späten Transplantationsgruppe) unabhängig vom Spender-
typ war, zeigen nachfolgende Auswertungen, dass eine Abhängigkeit von der Güte des Matchings
zu bestehen scheint (Pai et al 2014^{vii}). Von EBMT und ESID stehen entsprechende Empfehlungen
zur Verfügung^{viii}.

Möglichkeiten der Verbesserung der Behandlung

Somit steht für schwere angeborene Immundefekte heute mit der allogenen Stammzelltransplan-
tation eine kurative Therapie zur Verfügung. Bezüglich eines Screenings auf angeborene Immun-
defekte mit schwerer Defizienz reifer T- und/oder B-Zellen bei Neugeborenen geht es primär um
die Frage, ob mit der Vorverlegung einer kurativen Therapie das Gesamtüberleben der betroffenen
Kinder verlängert werden kann. Eine frühe Therapie hätte auch den Vorteil, dass eine Schwächung
der Patienten durch vorangegangene Infekte verhindert wird, die im Extremfall eine weitere kurati-
ve Behandlung unmöglich macht. Durch eine früh begonnene Antikörper-Substitution können
lebensbedrohliche Infektionen und/oder irreversible Organschäden als Folge einer B-Zelldefizienz,
insbesondere bereits im Kindesalter manifeste Bronchiektasen, vermieden werden.

Die Übersichtsarbeit Bazian 2012^{ix} zeigt einen Trend zu besseren Überlebensraten bei den Kin-
dern, die im Vergleich früher transplantiert wurden. Es ist zu beachten, dass es sich hier durch-
gängig um retrospektive Auswertungen handelt, die schon bedingt durch ihr Design ein hohes
methodisches Verzerrungspotenzial haben. Die Unterschiede zwischen den Gruppen schwanken in
den Studien stark, nichtsdestotrotz ist der Effekt homogen in allen Studien zu beobachten.

Die Größe der Effekte lässt sich auf dieser Basis nicht abschließend einschätzen. In zwei Studien
(siehe Bazian 2012)^x zeigen sich jedoch sehr große Effekte (absolute Unterschiede in den Überle-
bensraten >40 %), die man nach Glasziou et al 2007^{xi} als sogenannte dramatische Effekte einord-
nen kann.

Methode

Eine (Früh-)Erkennung von schweren angeborenen Immundefekten vor dem Auftreten klinisch
beobachtbarer Symptome ist primäres Ziel eines Screenings. Für ein Screening werden derzeit
verschiedene diagnostische Verfahren und Abläufe diskutiert. Nach den aktuellen Entwicklungen
scheint eine PCR-basierte Diagnostik zum Nachweis von DNA Fragmenten für ein Screening be-
sonders gut geeignet. TRECs (T-cell receptor excision circles) und KRECs (kappa deleting recom-
bination excision circles) sind kleine ringförmige DNA-Fragmente, die bei der somatischen Re-
kombination der Gensegmente des T-Zell-Rezeptor- und Immunglobulin-Genlocus als Abfallpro-
dukt entstehen. Sie verbleiben intrazellulär in B- und T-Zellen. Die Zahl der TREC bzw. KREC im
Blut korreliert somit gut mit der Zahl der frisch entstehenden, naiven T- bzw. B-Zellen. Damit sind

sie geeignet, Defekte der T- bzw. B-Zellentwicklung zu erkennen. TREC und KREC sind stabil und lassen sich mit Hilfe einer PCR-Reaktion aus getrocknetem Filterkartenblut, wie es für das erweiterte Neugeborenen-Screening verwendet wird, einfach und schnell bestimmen.

In den USA wurden bisher für ein Screening auf T-Zell-basierte Immunerkrankung (SCID) sogenannte T-cell receptor excision circles (TREC) ermittelt (Kwan et al. 2014)^{xii}. Eine Weiterentwicklung der PCR-basierten Diagnostik hinsichtlich einer besseren Identifikation von B-Zelldefizienzen wurde 2012 von Bortex^{xiii} et al publiziert. Borte et al^{xiv} setzen eine quantitative Echtzeit-PCR für die Amplifikation und Nachweis von TRECs, KRECs und β -Aktin ein. β -Aktin dient als Qualitätsmarker mit dem der methodische Erfolg der Messung von TREC- und KREC-Kopien evaluiert und sichergestellt wird. Derzeit gibt es nur einige wenige Pilotstudien zu dieser diagnostischen Vorgehensweise (s. a. Somech 2013)^{xv}, aber weitere Publikationen sind zu erwarten. Die Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Immunologie und die Screening Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. empfehlen das TREC/KREC-Screening mit einer Messung von Purinbasen mittels Tandemmassenspektrometrie zu kombinieren, da so late-onset ADA-Mangel und auch PNP-Mangel (ein kombinierte Immundefekt, der als weniger schwerwiegend eingestuft wird (Al-Hez 2014)^{xvi}) zuverlässiger festgestellt werden können^{xvii}.

Nutzen / Notwendigkeit

Den Daten der ersten Pilot-Screeningprogramme in den USA ist zu entnehmen, dass eines von ca. 58.000 Kindern mit einer SCID-Form geboren wird (Kwan et al 2014)^{xviii}, die unbehandelt zum Tode führen würde. Genaue Daten zur Prävalenz in Deutschland existieren nicht. Anhand der Daten aus anderen Ländern wird die Prävalenz auf mindestens 1:70.000 geschätzt (Albert et al 2013)^{xix}. Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz eher unterschätzt wird, denn ein Teil der erkrankten Kinder stirbt noch vor einer Diagnosestellung. Mit einem Screening unter Einschluss von KREC können auch B-Zelldefizienzen (z. B. X-chromosomale Agammaglobulinämie) früh diagnostiziert werden. Die Prävalenz von schweren angeborenen B-Zelldefizienzen wird auf mindestens 1:100.000 geschätzt. Zusammengefasst erscheint die PCR-basierte Diagnostik zur Erkennung von TRECs und KRECs ein aussichtsreicher diagnostischer Ansatz, der aber möglicherweise einer weiteren Evaluierung bedarf, insbesondere im Zusammenhang mit den nachfolgenden diagnostischen Schritten zur Abgrenzung von Kindern ohne Immundefekt und Therapieeinleitung bei Kindern mit Immundefekt.

Nutzen- / Risikoabwägung

Der potenzielle Schaden eines Screenings liegt immer im Risiko eines falsch-positiven Testergebnisses. Mögliche Überdiagnosen und in deren Folge mögliche Übertherapien können

nicht von vorne herein ausgeschlossen werden. Insbesondere angesichts der Tatsache, dass es sich bei einer allogenen Stammzelltransplantation um einen risikoreichen Eingriff (im Extremfall mit Todesfolge) handelt, muss vermieden werden, dass Kinder unnötigen Therapien unterzogen werden. Es muss daher auch geprüft werden, welche Qualitätssicherungsmaßnahmen bereitgestellt werden müssen, um potentielle Schäden, insbesondere durch falsch indizierte Stammzelltransplantationen zu vermeiden. Die Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Immunologie erarbeitet derzeit Empfehlungen für die Abklärung auffälliger Screeningbefunde. In einem ersten Schritt sollen bei allen Kindern mit einem auffälligen Screeningbefund eine Anamnese, klinische Untersuchung und weitere Laboruntersuchungen (Blutbild mit Differentialblutbild, IgG, IgA, IgM und IgE im Serum und Immunphänotypisierung mit quantitativer Erfassung bestimmter Oberflächenmarker) durchgeführt werden. Bei auffälligen Befunden soll anschließend in einer immunologischen Spezialambulanz eine weitere Abklärung, insbesondere mittels genetischer Diagnostik erfolgen. Über die Durchführung einer Stammzelltransplantation soll nach Abschluss der Diagnostik ein Expertengremium der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie entscheiden.

Sicherheit der Aussage

Dem hier vorgetragen Sachverhalt liegt die Auswertung einer Übersichtsarbeit zu Grunde, die auf einer umfassenden systematischen Literaturrecherche beruht.

Es handelt es sich bei der Übersichtsarbeit von Bazian^{xx} um ein Update einer Evidenzsynthese aus dem Jahr 2010 (Lipstein 2010)^{xxi}. Der Review baut auf einer systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase sowie der Cochrane Library auf. Die wesentlichen relevanten Datenbanken wurden somit erfasst. Der Suchzeitraum wurde angegeben, die Suchstrategie wurde ausführlich exemplarisch für Medline unter Angabe der Trefferzahlen bei jedem Suchschritt dargestellt. Tabellarisch wurde für jede Datenbank die Anzahl der ausgeschlossenen Dokumente angegeben. Darüber hinaus erfolgte eine Kategorisierung der Dokumente zu Themenkomplexen. Ein- und Ausschlusskriterien wurden formuliert. Unklar bleiben einige Schritte in der Vorgehensweise und der Qualitätssicherung. Es wurde zum einen nicht angegeben, ob die Literatursichtung durch eine oder mindestens 2 Personen unabhängig erfolgte. Zum anderen bleibt unklar, ob alle relevanten Dokumente im Volltext gesichtet wurden. Die wesentlichen Charakteristika der eingeschlossenen Studien und deren Ergebnisse wurden tabellarisch zusammengefasst. Die Darstellung ist jedoch nicht über alle Studien hinweg kongruent. Die angegebenen Ergebnisse aus den einzelnen Studien sind oft nicht miteinander vergleichbar. Unabhängige Berechnungen oder entsprechende Autorenanfragen könnten diese Mängel möglicherweise reduzieren. Auch fehlen bei einigen Studien wichtige Angaben, z. B. zur statistischen Signifikanz, die, wie die orientierende Sichtung einzelner Primärstudien ergab, durchaus der Originalliteratur zu entnehmen wären.

Eine Einschätzung der Qualität der eingeschlossenen Studien fehlt. An einigen Stellen wurde zwar darauf hingewiesen, dass es sich hauptsächlich um retrospektive Studien handelte, das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Evidenz wurde aber nicht bewertet. Eine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgte nicht und wäre wahrscheinlich auch ohne Zusatzinformationen der Autoren der Primärstudien oder eigene Berechnungen nicht möglich gewesen. Diese Schwächen erschweren zum Teil die Interpretation der Ergebnisse. Insgesamt erschien die dem Antrag zugrunde liegende Übersichtsarbeit aber als Grundlage einer Beratung ausreichend, zumal aktuelle Auswertungen, die allerdings auch retrospektiv angelegt sind, dem beschriebenen Trend nicht widersprechen (Pai 2014^{xxii} Kwan 2014^{xxiii}). Die Limitation der auf diese Weise aufbereiteten Erkenntnisse, die z. T. darin liegt, dass nur in Einzelfällen eine Sichtung der Originalliteratur erfolgte, kann im Beratungsprozess behoben werden.

Wirtschaftlichkeit

Die Kosten für den Test (TREC-Bestimmung) werden beim Modell et al 2014^{xxiv} mit \$ 4,25 (ca. 3 €) pro Kind angegeben. Experten schätzen die zusätzlichen Kosten für eine Bestimmung von KREC und Purinbasen als gering ein. Die Hauptkosten entstehen bereits durch die TREC-Bestimmung. Den durch ein Screening ggf. vermehrt ausgelösten therapeutischen Interventionen (Stammzelltransplantationen) und der zuvor ggf. erforderlichen Klärungsdiagnostik stehen die verminderten Kosten für die Behandlung von Infekten (oft auf Intensivstationen) und dadurch ausgelösten Komplikationen gegenüber.

Priorisierung

Der vitalen individuellen Bedeutung der schweren angeborenen Immundefekte steht die relativ geringe Inzidenz gegenüber. Sofern die Methodenbewertung und die Beratung ergibt, dass angesichts der Bedeutung der Erkrankung ein Nutzen hinreichend wahrscheinlich ist, kann dieser realisiert werden. Zu bedenken ist außerdem, dass mit der Impfung gegen Rotaviren eine Intervention durch eine Richtlinie des G-BA eingeführt wurde, deren Kontraindikation SCID ausdrücklich benannt wurde.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Diedrich Bühler

Anlagen

- i Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- ii Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- iii Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- iv Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- v Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- vi Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- vii Anlage 1
- viii EBMT/ESID Guidelines for Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiencies
http://www.ebmt.org/Contents/About-EBMT/Who-We-are/ScientificCouncil/Documents/EBMT_ESID%20GUIDELINES%20FOR%20INBORN%20ERRORS%20FINAL%202011.pdf
- ix Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- x Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- xi Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- xii Anlage 1
- xiii Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- xiv Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- xv Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- xvi Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- xvii La Marca et al. in Press; La Marca et al. J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 131, NUMBER 6 2014;
- xviii Anlage 1
- xix Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- xx Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- xxi Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3
- xxii Anlage 2
- xxiii Anlage 1
- xxiv Literatur Angaben im Text s. Literaturverzeichnis des angelegten Gutachtens, Anlage 3