

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen

Vom 20. November 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	2
2.2	Nutzenbewertung.....	4
2.2.1	Gegenstand der Nutzenbewertung	4
2.2.2	Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts.....	4
2.2.3	Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG- Abschlussberichts durch den G-BA.....	5
2.3	Machbarkeit und Ausgestaltung eines SCD-Screenings	5
2.4	Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SCD- Screenings	8
2.4.1	Notwendigkeit für die Aufnahme von SCD als 15. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS).....	9
2.5	Wirtschaftlichkeit.....	11
2.6	Fazit: Empfehlung für ein SCD-Screening	12
3.	Gesetzliche Stellungnahmeverfahren	13
3.1	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V	13
3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG)	13
4.	Bürokratiekostenermittlung	13
5.	Verfahrensablauf	14
6.	Fazit	14
	Anlagen	16
Anlage I	IQWiG Abschlussbericht; Stand: 25.07.2019	16

1. Rechtsgrundlage

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 26 Absatz 2 i. V. m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 Fünftes Buch 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 den 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 Kassenärztlichen Bundesvereinigung vom 12. März 2018 auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit dem vorliegenden Beschluss wird das Screening auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) aufgenommen. Hierfür wurde festgestellt, dass die im Folgenden untersuchten Voraussetzungen für die Einführung eines Screenings auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen gemäß § 26 Absatz 2 i. V. m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 SGB V vorliegen.

Berücksichtigt wurden die Ergebnisse des Abschlussberichts (S18-01; siehe Anlage 1) 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, einer gesonderten Expertenanhörung (siehe Anlage 2) sowie die Auswertung der Stellungnahmen im Rahmen des gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahrens.

2.1 Medizinischer Hintergrund¹

Die Sichelzellerkrankung (SCD) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, der eine genetisch bedingte Hämoglobinanomalie zugrunde liegt (eine sogenannte Hämoglobin-S-Mutation [HbS-Mutation]). Neben der homozygoten Sichelzellerkrankung (SCD-S/S) gibt es kombinierte heterozygote Formen (compound-heterozygot), die zum klinischen Bild der Sichelzellerkrankung führen. Häufig liegt eine Kombination mit einer β -Thalassämie (SCD-S/ β -Thalassämie) oder einer Mutation für die Hämoglobinvariante HbC (SCD-S/C) vor. Daneben sind weitere, seltene Kombinationen bekannt.

¹ Auf der Grundlage des IQWiG Abschlussberichts S18-01, Stand: 25.07.2019

Die Hämoglobinmoleküle in den Erythrozyten sind für den Sauerstofftransport im Blut verantwortlich. Ein Hämoglobinmolekül setzt sich aus 4 Aminosäureketten (Globinen) zusammen. Das Hämoglobin A (HbA), das physiologische Haupthämoglobin gesunder Erwachsener, besteht aus 2 α - und 2 β -Globinen. Bei der SCD kommt es aufgrund einer Punktmutation im β - Globin codierenden Gen (sogenannte HbS-Mutation) zum Austausch einer Aminosäure im β - Globin; die Glutaminsäure wird durch Valin ersetzt. Ein solches Sichelzellohämoglobin (HbS) unterscheidet sich in seinen strukturellen Eigenschaften von dem HbA.

Sichelzellohämoglobine verkleben faserartig miteinander, wenn die Hämoglobinmoleküle den Sauerstoff abgegeben haben. Diese HbS-Fasern schädigen die Erythrozyten und verleihen ihnen eine sichelförmige Gestalt. Solche pathologischen Erythrozyten haben im Vergleich zu den gesunden, runden Erythrozyten eine verkürzte Lebensdauer und zerfallen schneller (sogenannte Hämolyse). Dies führt meist zu einer chronischen hämolytischen Anämie. Zudem sind Sichelzellen weniger flexibel, dadurch ist die Blutviskosität erhöht und es kommt zu rezidivierenden und meist schmerzhaften Gefäßverschlüssen (Vasookklusion).

Der Schweregrad und der Zeitpunkt einer Manifestation von Symptomen und Komplikationen bei der SCD variieren. Da im Fötus vorwiegend fetales Hämoglobin F (HbF) gebildet wird, das im Gegensatz zum HbA nicht aus 2 α - und 2 β -Globinen, sondern aus 2 α - und 2 γ -Globinen besteht, macht sich die durch die Mutation im β -Globin-Gen genetisch angelegte SCD erst nach der Geburt bemerkbar, wenn das pränatal dominierende HbF zunehmend durch HbS ersetzt wird. Erst ungefähr ab dem 3. Lebensmonat liegt HbS in einer solchen Konzentration vor, dass es zu Symptomen kommen kann.

Die hämolytische Anämie, die erhöhte Blutviskosität und die Vasookklusion haben zur Folge, dass die Sauerstoffversorgung der Gewebe reduziert ist. Eine chronische Schädigung fast aller Organe kann die Folge sein.

Zu den akuten Organkomplikationen zählen zerebrale Infarkte, das akute Thoraxsyndrom, Nierenversagen, Milzinfarkte, Milzsequestration, Sepsis und aplastische Anämie. Dehydratation, Hypoxie, Fieber und Infektionen wirken als auslösende Faktoren für die Symptome und Komplikationen.

Frühe Behandlungsansätze zielen zumeist darauf ab, die Symptome und Komplikationen auslösenden Faktoren und vasookklusive Krisen zu vermeiden.

Die deutsche Leitlinie des Konsortiums der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) empfiehlt zur Behandlung von Sichelzellerkranken neben präventiven Verhaltensmaßnahmen, wie die Aufklärung über Anzeichen akuter Komplikationen und die Anleitung zu Verhaltensmaßnahmen, eine Infektionsprophylaxe inklusive Impfungen sowie eine lebenslange strukturierte Langzeitüberwachung und Therapie von Sichelzellerkranken. Diese Präventionsmaßnahmen sind erforderlich, um Komplikationen aufgrund häufig wiederkehrenden Infektionen zu vermeiden. Empfohlen wird die Gabe von Hydroxycarbamid, evtl. präoperative Transfusionen vor größeren Eingriffen, Transfusionen bei oder zur Vermeidung von Komplikationen und als kurativer Ansatz die Stammzelltransplantation (vgl. IQWiG Abschlussbericht S18-01, Stand: 25.07.2019).

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1 Gegenstand der Nutzenbewertung

Die vorliegende Nutzenbewertung hatte zum Ziel, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ein Screening auf Sichelzellerkrankheit bei Neugeborenen mit keinem Screening zu vergleichen.

2.2.2 Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts²

Als vergleichende Studie der Screeningkette wurde King 2007 identifiziert. Die Studie beschreibt ein Interventionsprogramm zum Neugeborenen-Screening auf SCD in Jamaika und vergleicht dessen Ergebnisse mit denen einer historischen Kohorte einer Beobachtungsstudie gleicher geografischer Herkunft, der Jamaican Sickle Cell Cohort Study.

Das Screeningprogramm in King 2007 sah vor, dass eine differenzierende Bestätigungsdiagnostik in der 4. bis 6. Lebenswoche erfolgen sollte. Mit der bestätigten Diagnose einer SCD-S/S war das Interventionsziel verknüpft, die diagnostizierten Kinder vor dem 4. Lebensmonat in die weiteren Maßnahmen des Programms einzubinden. Dies bedeutete, dass die Eltern ihre Kinder vor deren 4. Lebensmonat in einer der beteiligten Kliniken zur Erstberatung vorstellen sollten. Bei der Erstberatung wurden die Eltern bezüglich der Sichelzellerkrankheit geschult und dazu angeleitet, bei ihrem Kind eine Milzpalpation durchzuführen. Ab dem 4. Lebensmonat sollten die Kinder eine Penizillin-Prophylaxe erhalten und bis zum 5. Lebensjahr alle 3 Monate (nach dem 5. Lebensjahr alle 6 Monate) routinemäßig untersucht werden.

Die vergleichende Studie der Screeningkette (King 2007) wurde mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet, bewertet. Dies lag an der historischen Kontrollgruppe und der fehlenden Confounderkontrolle. Die Daten wurden retrospektiv aus der Praxis erhoben, daher ist von fehlender Verblindung auszugehen. Zudem gab es keine Angaben zu Baseline-Daten, da es sich jedoch um Neugeborene aus einer Region handelt, kann von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden (siehe AB 18-01 S. 8).

Die Ergebnisse zur Mortalität aus der vergleichenden Studie der Screeningkette (King 2007) zeigen bei Neugeborenen mit homozygoter Sichelzellerkrankheit (SCD-S/S) einen **dramatischen Effekt zugunsten eines Neugeborenen-Screenings auf SCD** in Kombination mit einer Vorverlegung der Diagnosestellung und mit weiteren Interventionsmaßnahmen (Interventionsgruppe) im Vergleich zu keiner Screeningstrategie beziehungsweise einer Diagnosestellung ohne weitere Maßnahmen (Vergleichsgruppe), vgl. AB 18-01 S. 8 ff.

Im Ergebnis des IQWiG Abschlussberichts S18-01 wird dargestellt, dass ein Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankheit, an das sich weitere Interventionen wie eine Angehörigenberatung und infektionsprophylaktische Maßnahmen anschließen, im Vergleich zu keinem Screening einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Vermeidung von Todesfällen unter den betroffenen Kindern zeigt. Dieser Anhaltspunkt für einen Nutzen stützt sich auf eine retrospektive, historisch vergleichende Screeningstudie mit einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse, jedoch dramatisch großem Interventionseffekt. Laufende Studien zur Screeningkette wurden nicht identifiziert. Anhand der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie zur Screeningkette kann keine Aussage darüber getroffen werden, welche diagnostischen Testverfahren geeignet sind, Neugeborene mit SCD

2 Auf Grundlage des IQWiG Abschlussberichts S18-01, Stand: 25.07.2019

im Rahmen des in Deutschland durchgeführten Neugeborenen-screenings zu identifizieren. Daher wurden zur Beurteilung geeigneter diagnostischer Testverfahren ergänzend Studien zur diagnostischen Güte betrachtet. Genauere Darstellung vgl. IQWiG-Abschlussbericht S18-01 S. 9 ff.

In zwei Studien wurde zur Auswertung der Filterkartenblutproben die Tandemmassenspektrometrie (TMS) durchgeführt. Falsch-positive Ergebnisse traten nicht auf (PPV 100; 95 %-KI: [78,5 bzw. 64,6; 100]). Bei drei weiteren Studien, bei denen die Auswertung mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC) erfolgte, wurden ebenfalls keine falsch-positiven Ergebnisse berichtet (PPV 100; 95 %-KI: [51,0, 64,6 bzw. 78,5; 100]). Auch das Verfahren der Isoelektrische Fokussierung (IEF) aus der Studie Lin 2004 erzeugte kein falsch-positives Ergebnis (PPV 100; 95 %-KI: [20,7; 100] bei einem positiv getesteten Neugeborenen). Das ELISA-Verfahren (PPV 2,4; 95 %-KI: [0,8; 6,8]) sowie eine PCR-Analyse (PPV 3,2; 95 %-KI: [1,1; 9,0]) wiesen in den zwei eingeschlossenen Studien falsch-positive Neugeborene aus, was vor allem daran liegt, dass diese Testverfahren nicht nur im Falle der Krankheit, sondern auch bei bloßer Trägereigenschaft positive Testergebnisse liefern.

Daten zur Anzahl falsch-negativer Ergebnisse liegen nicht vor.

Die Datenlage aus diesen Studien reichte nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen. Der positive prädiktive Wert einzelner Studien zeigt aber, dass es geeignete Testverfahren gibt, um Neugeborene mit Sichelzellerkrankung zu identifizieren. Von den mittels TMS und HPLC identifizierten Kindern waren alle tatsächlich von einer Sichelzellerkrankung betroffen.

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, die einen deutlichen Vorteil einer frühen Diagnose verbunden mit weiteren Interventionen wie eine Angehörigenberatung und infektionsprophylaktischen Maßnahmen bei Kindern mit SCD zeigt.

Ebenso wurde dargestellt, dass mehrere diagnostische Testverfahren geeignet sind, Neugeborene mit SCD im Rahmen des in Deutschland durchgeführten Neugeborenen-Screenings zu identifizieren. Der G-BA fokussiert im Weiteren auf drei Testverfahren, die bereits zuverlässig in deutschen Studien zur Diagnostik der SCD angewandt werden.

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung werden als eine Grundlage für die Beratungen zur Ausgestaltung eines SCD-Screenings herangezogen.

2.3 Machbarkeit und Ausgestaltung eines SCD-Screenings

Das Screening auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen dient dem Zweck der Identifikation einer rezessiv vererbten Erkrankung, die bei homozygotem als auch compound-heterozygotem Vorliegen der genetischen Eigenschaft zu gesundheitlichen Störungen führt. Aus dem Antrag zur Bewertung geht hervor, dass unter dem Begriff „Sichelzellerkrankung“ alle Phänotypen mit Krankheitswert zusammengefasst werden, bei denen der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin über 50 % liegt. Heterozygote Anlagenträger, deren HbS-Anteil ≤ 50 % ausmacht, erkranken nicht an einer SCD.

Das SCD-Screening beruht auf dem qualitativen Nachweis der Abwesenheit von HbA bei gleichzeitiger Anwesenheit von HbS.

Mit den Testverfahren -TMS, HPLC und Kapillarelektrophorese (CE)- werden auch heterozygote Anlagenträger identifiziert. Es kann jedoch zwischen homozygoten, compound-heterozygoten und heterozygoten Befunden unterschieden werden, da der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin sicher bestimmt werden kann. Die Darstellung der Befundung einer Anlagenträgerschaft kann bei den o. g. Tests eingeschränkt werden (siehe Anlage 2 Dokumentation Expertenanhörung). Dies hält der G-BA für geboten, sodass nur die Krankheitsbefunde mitgeteilt werden sollen. Für nicht-einwilligungsfähige Personen gelten § 14 GenDG und die Regeln der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) zu genetischen Untersuchungen nach § 14 in Verbindung mit § 23 Abs. 2 Nr. 1c GenDG. In der o.g. Richtlinie Genetische Reihenuntersuchungen wird unter Nummer 5 Buchstabe c) dazu ausgeführt, dass danach unter anderem eine klinisch nicht-relevante heterozygote Anlagenträgerschaft für eine rezessive Erkrankung, die im Rahmen einer zulässigen genetischen Reihenuntersuchung festgestellt und ausschließlich für die Familienplanung der untersuchten Person relevant wird, vor deren Einwilligungsfähigkeit nicht mitgeteilt werden soll.

Als geeignete Testverfahren, um Neugeborene mit SCD zu identifizieren werden im IQWiG-Abschlussbericht die TMS und die HPLC genannt, da diese Testverfahren in den berücksichtigten Studien einen PPV von 100 % aufweisen, d. h. die identifizierten Neugeborenen waren alle tatsächlich von der SCD betroffen (siehe 2.2.2).

In der vom IQWiG herangezogenen Studie Lobitz 2018 wurde neben der TMS die Kapillarelektrophorese (CE) als bereits etabliertes Verfahren zur Diagnose der SCD angewendet. Auch für die CE ergibt sich aus dieser Studie, die im deutschen Versorgungskontext mit 29079 Neugeborenen durchgeführt wurde, ein PPV von 100 %. Die CE wurde zudem in einer Expertenanhörung neben der TMS und der HPLC als für das SCD-Screening in Deutschland geeignet eingeschätzt (siehe Anlage 2 Dokumentation Expertenanhörung S.7-9).

Alle drei Testverfahren sind etablierte Laborverfahren, die aufgrund der breiten Anwendung vom Laborpersonal beherrscht werden. Einzig die TMS wird zudem im Rahmen des ENS bereits eingesetzt.

In der Zusammenschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die TMS, die HPLC und die CE geeignete Testverfahren sind, um Erkrankte und Träger einer SCD im Rahmen des ENS diagnostisch zu erfassen.

Mit den Testverfahren kann bereits anhand der ersten Trockenblutkarte (TBK) und einer entsprechenden internen Validierung aus derselben TBK zuverlässig zwischen auffälligem und unauffälligem (negativen) Screeningbefund unterschieden werden. Eine zweite Laboruntersuchung im Rahmen des Screenings anhand einer zweiten Blutprobe – wie sie i.d.R. für alle weiteren Zielerkrankungen bei auffälligem ersten Screening im ENS gemäß § 18 Absatz 2 der Kinder-RL durchgeführt werden muss - ist daher nicht erforderlich (Anlage 2 Dokumentation Expertenanhörung).

Dementsprechend kann auf eine zweite Blutabnahme beim Kind verzichtet und die Eltern können bei einem auffälligen Screeningbefund ihres Kindes direkt zur Abklärungsdiagnostik überwiesen werden. Dieses Vorgehen führt zu einer Zeitersparnis und somit auch zur Verkürzung der Verunsicherung der Eltern vom Zeitpunkt des Screeningbefunds bis zum Ergebnis der Abklärungsdiagnostik (vgl. Abbildung 1).

Die Regelungen in § 20 der Kinder-RL zum Zeitpunkt der Probenentnahmen gelten uneingeschränkt für das Screening auf SCD. Transfusionen oder eine zu frühe Abnahme der Blutprobe bei Frühgeburtlichkeit können das Screeningergebnis verfälschen (siehe Expertenanhörung).

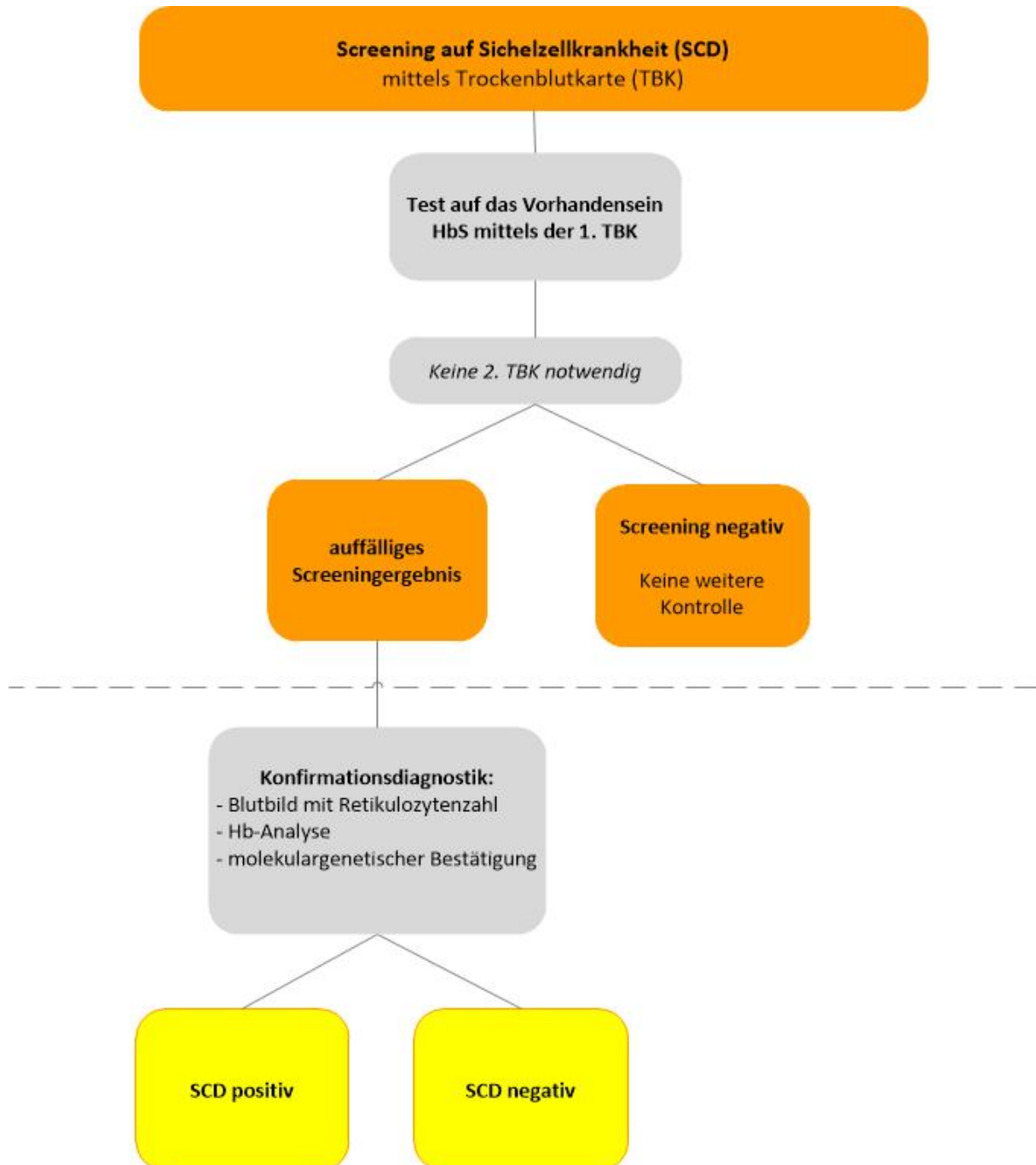


Abbildung 1. Darstellung des Screeningablaufs für die Zielerkrankung Sichelzellerkrankheit im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings.

In Studien³ konnte gezeigt werden, dass im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings eine sichere Diagnose der SCD durchführbar ist. Die SCD-Diagnostik kann mit Trockenblutkarten durchgeführt werden. Für das Erweiterte Neugeborenen-Screening gemäß Kinder-RL wird in

3 Lobitz *et al.* Annals of Hematology (2019) 98:47–53 sowie im IQWiG AB 18-01

der 36. bis 72. Lebensstunde Venen- oder Fersenblut gewonnen, auf Filterpapierkarten getropft und hinsichtlich anderer Zielerkrankungen untersucht. Bisher fand laut einer Erhebung anhand von Routinedaten von AOK-versicherten Kindern der Geburtsjahrgänge 2009 und 2010 eine frühe Diagnosestellung, d. h. im 1. oder 2. Lebensquartal, nur in 15,4 % der Fälle statt. Der Median der Diagnosestellung liegt aktuell bei Quartal 7.⁴ Die SCD soll daher für die sichere Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes als weitere Zielerkrankung im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings diagnostiziert werden.

2.4 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SCD-Screenings

Verlässliche Angaben zur Prävalenz und zur Anzahl der mit einer SCD geborenen Kinder in Deutschland gibt es lt. IQWiG Abschlussbericht nicht, jedoch wird geschätzt, dass etwa 3000 Menschen derzeit in Deutschland mit dieser Krankheit leben. Laut einer Erhebung anhand von AOK-Daten der Geburtsjahrgänge 2009 und 2010 liegt die Prävalenz unter AOK-Versicherten bei 0,196 je 1000 Neugeborenen. Für Deutschland ergibt sich daraus eine Prävalenz von ca. 150 betroffenen Neugeborenen pro Jahr. Die globale Prävalenz der SCD wird auf 2,28 je 1000 geschätzt.

Laut der deutschen Leitlinie des Konsortiums der GPOH werden Patienten im späten Säuglings- und Kleinkindalter mit einer SCD typischerweise mit einem Hand-Fuß-Syndrom, d.h. durch eine wegen einer Gefäßverschlusskrise verursachte schmerzhaftes Schwellung der Finger- und Zehenknochen, durch eine Milzsequestrationskrise, d.h. durch eine plötzlich auftretende Anämie mit rascher Vergrößerung der Milz mit starker Retikulozytose oder durch eine schwere Infektion aufgrund bekapselter Erreger wie Pneumokokken auffällig. Die akute Milzsequestration ist eine lebensbedrohliche Komplikation der SCD. Sie gilt als zweithäufigste Todesursache von Patienten mit SCD in der ersten Lebensdekade. In der Regel sind Kinder im Alter von 3 Monaten bis 5 Jahren betroffen. Eine akute Milzsequestration wurde aber auch bei jüngeren Kindern (im Alter von 5 Wochen) beobachtet.⁵

Sofern die SCD-Diagnostik nicht bereits aufgrund einer positiven Familienanamnese erfolgt, wird die Diagnose SCD im Säuglings- und Kleinkindalter häufig erst nach dem Auftreten der eben genannten lebensbedrohlichen Komplikationen gestellt.

Um lebensbedrohliche Milzsequestrationskrisen sowie schwere Infektionen zu vermeiden bzw. vorzubeugen, bedarf es einer frühen Diagnostik mit einhergehender Infektionsprophylaxe sowie Aufklärung, Beratung und Anleitung der Eltern in dieser sensiblen Lebensphase kurz nach der Geburt eines Kindes.

In einer Stellungnahme des GPOH Konsortiums Sichelzellerkrankheit wird dazu ausgeführt:

„Die Eltern bzw. Sorgeberechtigten müssen außerdem in wiederholten Gesprächen über die Bedeutung von Fieber bei Kindern mit Sichelzellerkrankheit und über die Symptome der Anämie und der akuten Hämolyse informiert werden. Dies schließt auch die Anleitung zur Milzpalpation zur Früherkennung einer akuten Milzsequestration ein. Die Milzpalpation erfordert Übung, die nur durch wiederholte Durchführung unter Aufsicht erworben werden kann. Darüber hinaus sollten betroffene Kinder einen Notfallausweis erhalten und die Eltern/Sorgeberechtigten mit

4 IQWiG AB 18-01 Stand: 25.07.2019

5 AWMF-Leitlinie 025/016: Sichelzellerkrankheit

Informationsmaterial ausgestattet werden. All diese Maßnahmen könnten nicht mehr sicher vor der Manifestation einer Sichelzellkrankheit abgeschlossen werden, falls das Screening zu einem späteren Zeitpunkt, z. B. im Rahmen der U3, erfolgen sollte.“⁶

Ziel eines Neugeborenen-Screenings auf SCD ist die frühere Identifikation und Behandlung von Kindern, um die frühe Morbidität und Mortalität (vgl. Tabelle 15 im Abschlussbericht S18-01 S. 41) von Säuglingen und Kleinkindern mit unerkannter SCD zu reduzieren.

Das IQWiG stellte fest, dass ein Neugeborenen-Screening auf Sichelzellkrankheit, an das sich unmittelbar nach der Diagnose weitere Interventionen wie eine Angehörigenberatung und infektionsprophylaktische Maßnahmen anschließen, im Vergleich zu keinem Screening einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Vermeidung von Todesfällen unter den betroffenen Kindern zeigt.

2.4.1 Notwendigkeit für die Aufnahme von SCD als 15. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS)

Aufgrund der Gefahr einer akuten Milzsequestration, die bereits auch bei Kindern im Alter von 5 Wochen als lebensbedrohliche Komplikation der SCD diagnostiziert wird, ist die Notwendigkeit für die Aufnahme als 15. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening gegeben.

Aus der Diagnose „Sichelzellkrankheit“ ergeben sich unmittelbare Konsequenzen. Als rechtfertigend für eine Screeninguntersuchung aller Neugeborenen wird die Notwendigkeit der sofortigen Initiierung der Aufklärung, Beratung zur Infektionsprophylaxe und der Anleitung der Eltern zur Früherkennung von schweren Infektionen und akuten Anämie-Episoden gesehen.⁶ Die Ausgestaltung des Screenings soll auf dem bestehenden ENS basieren. Somit kann eine systematische Kontaktaufnahme zur gesamten Zielpopulation, die Aufklärung und Einwilligung zum Screening, die Bereitstellung von Informationsmaterial über die Zielerkrankung sowie die Übermittlung der Ergebnisse als auch die Weiterleitung in die Abklärungsdiagnostik sichergestellt werden.

Die Regelungen zum Erweiterten Neugeborenen-Screening wurden durch den Beschluss des G-BA vom 16. Dezember 2010 an das Gendiagnostikgesetz angepasst.

Bei den bisherigen Zielerkrankungen des ENS handelt es sich um Stoffwechseldefekte, endokrine und immunologische Störungen, die bei frühzeitiger Diagnose gut behandelt werden können. Zur Sicherstellung der Qualität des Screenings ist der optimale Zeitkorridor von 48 bis maximal 72 Stunden zwischen Geburt und Durchführung des Screenings einzuhalten.

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 SCD 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 einer äußerst zeitkritischen Behandlungsnotwendigkeit – teilweise von den Anforderungen des GenDG ab. Unbeschadet und in Kenntnis dessen ist es dennoch vorliegend geboten, das Screening auf SCD im Rahmen des ENS vorzunehmen.

⁶ GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit Stellungnahme

Das Ergebnis der Konfirmationsdiagnostik (vgl. Abbildung 1) nach auffälligem Screeningbefund soll bis spätestens zum 28. Lebenstag vorliegen, um die entsprechenden präventiven Maßnahmen einleiten zu können. Hierzu werden die bewährten Benachrichtigungsstrukturen des ENS verwendet. Dadurch soll die Durchführung der Konfirmationsdiagnostik innerhalb von 5 Werktagen sichergestellt werden, um die sich daran anschließenden Maßnahmen – insbesondere Aufklärung und Anleitung der Eltern sowie Infektionsprophylaxe – schnellstmöglich einleiten zu können.

Dies bedeutet auch, dass Eltern u. a. die Milzpalpation erlernen und sicher in der täglichen Anwendung beherrschen sollen. Aus der Literatur ist bekannt, dass diese Maßnahme zu einer deutlichen Verringerung der Letalität aufgrund einer Milzsequestration führt.⁷

Eltern betroffener Kinder sollen Komplikationen sicher erkennen und adäquat auf diese reagieren können. Laut GPOH-Leitlinie sollten die Eltern über die Krankheit und die möglichen Komplikationen informiert werden. Hierbei soll konkret folgender Inhalt vermittelt werden:

- Bedeutung der Durchführung einer regelmäßigen Infektionsprophylaxe (z. B. Penizillin)
- Bedeutung der Einhaltung von Impfterminen
- Verhalten bei Fieber
- Erkennen von klinischen Zeichen der Anämie
- Erkennen von klinischen Zeichen der Hämolyse
- Heimische Milzpalpation durch die Eltern bei jedem Wickeln und
- Erkennen einer Milzsequestration (inkl. praktischer Übung)
- Das Mitführen eines Notfallausweises wird geraten

All diese Maßnahmen könnten nicht mehr sicher vor der Manifestation einer Sichelzellerkrankung abgeschlossen werden, falls das Screening zu einem späteren Zeitpunkt, z. B. im Rahmen der U3, erfolgen sollte.⁸ Zumal ein Screening auf Krankheiten immer mit Verunsicherung verbunden ist und zu Ängsten vor dem Ergebnis führt. Durch ein weiteres Screening aller Kinder zu einem späteren Zeitpunkt würden alle Familien zusätzlich zum Neugeborenen-Screening ein zweites Mal belastet.

Insbesondere die akut bedrohlichen Komplikationen (u. a. Sepsis, Milzsequestration, aplastische Krise) und ihre Warnzeichen (u. a. Fieber, Milzvergrößerung, Anämie) müssen den Eltern gegenwärtig sein und unmittelbar zur Arztvorstellung führen.

Eine Infektionsprophylaxe mit Penizillin wird bereits ab dem 3. Lebensmonat empfohlen (GPOH, Stellungnahme Dr. Lobitz), um das erhöhte Risiko einer Infektion mit bekapselten Erregern aufgrund der funktionellen Asplenie zu verringern. Eine SCD kann eine funktionelle Asplenie hervorrufen. In einem solchen Fall ist die Milz zwar vorhanden, aber nicht funktionsfähig. Neben der regelmäßigen Einnahme einer oralen Penizillinprophylaxe gilt für alle Patienten mit SCD die Standardimpfungen nach den Empfehlungen der STIKO konsequent ab dem zweiten Lebensmonat umzusetzen, dies gilt insbesondere für die Impfungen gegen Haemophilus influenzae Typ b und Pneumokokken. Aufgrund der funktionellen Asplenie bei Patienten mit SCD enthalten die STIKO-Impfempfehlungen im

⁷ Emond, et al. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. J Pediatr 1985; 107:201-206.

⁸ GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit Stellungnahme

Vergleich zu den Standardempfehlungen für alle Kinder ein erweitertes Impfschema. Danach sollen asplenische Kinder bereits ab dem Alter von 2 Monaten mit einem 4-valenten Meningokokken-Konjugatimpfstoff (Meningokokken der Serogruppen ACWY) geimpft werden (vgl. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/AllgFr_Grunderkrankungen/FAQ01.html). Als Meningokokken-Standardimpfung aller Kinder empfiehlt die STIKO ab einem Alter von 12 Monaten die einmalige Injektion eines Impfstoffs gegen Meningokokken der Serogruppe C.

Der frühestmöglichen Diagnose und den beschriebenen präventiven Maßnahmen im Neugeborenenalter wird eine hohe Relevanz zugeschrieben, da genau dadurch die Mortalität der SCD im Vergleich zu einer späteren Diagnosestellung ab dem 3. Lebensmonat entscheidend reduziert wird.⁹

Daher wird vorliegend das Screening auf SCD 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 Kinder-RL in den §§ 13-28 durchgeführt werden kann.

Mit Integration in das bestehende ENS als 15. Zielerkrankung wird auf bereits in der Versorgung existierende Strukturen, wie akkreditierte Labore für die Screeningdiagnostik sowie flächendeckend wohnortnahe Kliniken als auch spezialisierte hämatonkologische Einrichtungen für die Abklärungsdiagnostik und Weiterbetreuung der Kinder und Eltern zurückgegriffen, wie im Expertengespräch von der GPOH überzeugend dargelegt wurde (siehe Anlage: Expertengespräch). Da die Sichelzellerkrankung aufgrund einer Veränderung der Erythrozyten, die Bestandteil des Blutes sind, hervorgerufen wird, ist spezielles hämatologisches Fachwissen erforderlich. Über 60 bundesweit verteilte Kliniken bieten eine kinderhämatologische Betreuung an. 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 SCD im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings 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 sieht der Beschlussentwurf vor, das Screening auf SCD als 15. Zielerkrankung in das ENS im § 17 Absatz 1 Kinder-RL aufzunehmen.

2.5 Wirtschaftlichkeit

Für eine gesundheitsökonomische Betrachtung einer Früherkennung auf Sichelzellerkrankung bei Neugeborenen ist es prinzipiell notwendig, in einem erforderlichen Umfang einerseits die Kosten für die Versorgung mit und ohne diese Methode sowie andererseits die Auswirkungen ihres Einsatzes zu quantifizieren, um schließlich die beiden Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Für die konkrete Operationalisierung solcher Vergleiche sind verschiedene Verfahren der gesundheitsökonomischen Evaluation entwickelt worden.

9 Vichinsky et al, Newborn Screening for Sickle Cell Disease: Effect on Mortality Pediatrics, 1988, 81 (6) 749-755

Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit nicht zur Verfügung stehen, konnte keine dieser Methode entsprechende Bewertung der Wirtschaftlichkeit vorgenommen werden.

In der Expertenanhörung wurde Schätzungen aus Pilotprojekten zu Folge Routinekosten von 2,50 bis 3 Euro pro Probe angegeben. Diese bezogen sich auf ein bereits im Erweiterten Neugeborenen-Screening etabliertes Verfahren, die Tandemmassenspektrometrie. Für weitere Laborverfahren wird eine Vergleichbarkeit der Kosten angenommen. Es liegen keine Anhaltspunkte vor, die gegen die Wirtschaftlichkeit eines Screenings auf SCD im Rahmen des ENS sprechen.

2.6 Fazit: Empfehlung für ein SCD-Screening

Aufgrund der ersten Einschätzungen, der Erkenntnisse der Nutzenbewertung des IQWiG sowie unter Einbindung von Experten, werden die Voraussetzungen nach § 26 Absatz 2 i.V.m. §§ 25 Absatz 3, 135 Absatz 1 SGB V für ein Screening auf SCD bei Neugeborenen als erfüllt angesehen. Der G-BA kommt zu dem Ergebnis, das Screening auf SCD bei Neugeborenen als 15. Zielerkrankung für das Erweiterte Neugeborenen-Screening einzuführen.

3. Gesetzliche Stellungnahmeverfahren

3.1 Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat am 25. Juni 2020 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5, 5a und § 92 Abs. 7d SGB V beschlossen. Am 25. Juni 2020 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 6. August 2020 eingeleitet. Darüber hinaus wurde am 11. August 2020 vom UA MB eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich Änderungen am Beschlussentwurf ergeben, die in den nachfolgenden Beratungen des G-BA auch zur Auflösung dissenter Positionen geführt haben. Zur Würdigung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen wird auf die Kapitel B-6 und B-7 in der Zusammenfassenden Dokumentation verwiesen.

3.2 Stellungnahmeverfahren nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG)

Gemäß § 16 Absatz 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG) darf mit einer Reihenuntersuchung nur begonnen werden, wenn die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) die Untersuchung in einer schriftlichen Stellungnahme bewertet hat.

Die GEKO hat mit Schreiben vom 6. August 2020 Hinweise zum Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen übersandt und darauf aufmerksam gemacht, dass diese noch nicht die Stellungnahme der GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG darstellt.

Der G-BA hat nach der Beschlussfassung vom TT. Monat 2020 die entsprechenden Beschlussunterlagen der GEKO zur Einholung der Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 GenDG übersandt.

Die GEKO hat mit Schreiben vom TT. Monat 2020 die Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 GenDG übermittelt.

Eine genetische Reihenuntersuchung auf Sichelzellerkrankheit nach dem der GEKO vorliegenden Beschluss vom TT. Monat 2020 wird von der GEKO [nicht] befürwortet.

4. Bürokratiekostenermittlung

Mit der Ergänzung des Erweiterten Neugeborenen-Screenings um ein Screening zur Früherkennung von Sichelzellerkrankheit ergeben sich keine neuen Informationspflichten für Leistungserbringer. § 22 Absatz 2 bzw. Absatz 5 Kinder-RL sieht vor, dass bei Verdacht auf das 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 einer Sichelzellerkrankheit (Prävalenz ca. 1/3.950 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
12.03.2018		Antrag der KBV auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen
17.05.2018	Plenum	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen
28.06.2018	UA MB	Beschluss zur Veröffentlichung des Beratungsthemas ‚Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen‘ im Bundesanzeiger
28.06.2018	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit der Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen
25.07.2019		Vorlage des IQWiG-Abschlussberichtes S18-01 ‚Screening auf Sichelzellkrankheit (SCD) bei Neugeborenen‘
25.06.2020	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs.1b, 7d SGB V
27.08.2020	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
12.11.2020	UA MB	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen, Abschluss der vorbereitenden Beratungen, Beschlussempfehlung
20.11.2020	Plenum	Beschlussfassung
TT. Monat JJJJ		Prüfung des Beschlusses durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

6. Fazit

Aufgrund der ersten Einschätzungen, der Erkenntnisse der Nutzenbewertung des IQWiG sowie unter zusätzlicher Einbindung von Experten erfolgte eine ausführliche Nutzen-Schadensabwägung und Prüfung, ob und wie das Screening von Neugeborenen zur Früherkennung einer Sichelzellkrankheit in das bestehende Erweiterte Neugeborenen-Screening als eine 15. Zielerkrankung integriert werden kann.

Im Ergebnis soll das Screening von Neugeborenen zur Früherkennung einer Sichelzellerkrankung in das bestehende Erweiterte Neugeborenen-Screening als 15. Zielerkrankung integriert werden. Die Abklärungsdiagnostik sowie die weitere engmaschige Betreuung können von spezialisierten hämatologischen Einrichtungen übernommen werden.

Berlin, den 20. November 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Anlagen

Anlage I IQWiG Abschlussbericht; Stand: 25.07.2019

Anlage II Dokumentation Expertenanhörung