

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening von Neugeborenen zur Früherkennung von SCID

Vom 22. November 2018

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Medizinischer Hintergrund.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Gegenstand der Nutzenbewertung des IQWiG .....</b>	<b>4</b>
<b>2.3</b>	<b>Nutzenbewertung durch das IQWiG .....</b>	<b>4</b>
	2.3.1 Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts .....	5
	2.3.2 Fazit des IQWiG-Abschlussberichts .....	7
	2.3.3 Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG- Abschlussberichts durch den G-BA.....	8
<b>2.4</b>	<b>Erkenntnisse zum SCID-Screening in anderen Ländern.....</b>	<b>9</b>
<b>2.5</b>	<b>Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines SCID-Screenings.....</b>	<b>10</b>
<b>2.6</b>	<b>Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SCID- Screenings .....</b>	<b>14</b>
	2.6.1 Notwendigkeit für die Aufnahme von SCID als 14. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening .....	15
<b>2.7</b>	<b>Wirtschaftlichkeit.....</b>	<b>17</b>
<b>2.8</b>	<b>Fazit: Empfehlung für ein SCID-Screening .....</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>Gesetzliche Stellungnahmeverfahren .....</b>	<b>19</b>
<b>3.1</b>	<b>Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V .....</b>	<b>19</b>
<b>3.2</b>	<b>Stellungnahmeverfahren nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG) .....</b>	<b>20</b>
<b>3.3</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>20</b>
<b>4.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>21</b>
<b>5.</b>	<b>Verfahrensablauf .....</b>	<b>22</b>
<b>6.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>23</b>
	<b>Anlagen.....</b>	<b>24</b>
<b>Anlage I</b>	<b>IQWiG Abschlussbericht; Stand: 16.11.2016 .....</b>	<b>24</b>

<b>Anlage II</b>	<b>Expertenanhörung (aktueller Stand inkl. aller Nachfragen).....</b>	<b>24</b>
<b>Anlage III</b>	<b>Übersicht Würdigung schriftliche Stellungnahmen .....</b>	<b>24</b>
<b>Anlage IV</b>	<b>Würdigung mündliche Stellungnahmen.....</b>	<b>24</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit § 25 Absatz 3 und § 26 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit 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 des GKV-SV vom 26. November 2014 auf Bewertung eines Screenings auf schwere angeborene Immundefekte („SCID-Screening“) bei Neugeborenen gemäß § 135 Absatz 1 Satz 1 SGB V in Verbindung mit § 26 SGB V.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Medizinischer Hintergrund<sup>1</sup>**

Der schwere kombinierte Immundefekt (Severe combined Immunodeficiency, SCID) beschreibt eine Gruppe genetischer Erkrankungen, die durch ein vollständiges Fehlen der Immunabwehr charakterisiert sind. Wie viele Kinder in Deutschland mit SCID geboren werden, ist nicht bekannt. Statistiken der gesetzlichen Krankenversicherung berichten für 2013 von 21 Fällen bei unter einjährigen Kindern. Hierzu passen Daten aus USA und Großbritannien, mit denen eine Inzidenz von 1:30 000 bis 58 000 errechnet wurde.

Die Störung der Immunfunktionen resultiert aus einer Hemmung der Entwicklung von für die Abwehr von Infektionen erforderlichen T-Lymphozyten (T-Zellen), je nach zugrundeliegendem genetischen Defekt begleitet von einem Fehlen auch der B-Lymphozyten (B-Zellen) sowie der NK-Lymphozyten (NK-Zellen). International erfolgt die Einteilung nach Immunphänotyp in die Gruppen T-B+ und T-B-. In der ICD-10 sind unter der Gruppe der SCID retikuläre Dysgenese und Adenosindeaminase (ADA)-Mangel (beide T-B-) als eigene Ziffern angeführt. Eine weitere Gruppe bildet hier der Purinnucleosidphosphorylase (PNP)-Mangel (T-Bvariabel). Andere Einteilungen folgen pathogenetischen Kriterien, also nach zugrundeliegendem Gendefekt.

Die klinische Manifestation ist von der Erregerexposition abhängig. Kinder mit SCID weisen aufgrund der fehlenden Immunabwehr bereits im Säuglingsalter eine pathologische Infektanfälligkeit sowie Infektionskomplikationen mit hoher Neigung zu opportunistischen und rekurrierenden Infektionen auf. Lebendimpfungen sind bei diesen Kindern kontraindiziert. Unbehandelt versterben die meisten Kinder mit SCID innerhalb von ein bis zwei Jahren.

Etablierte kurative Therapie ist die allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation zur Konstitution einer intakten Immunfunktion. Bereits vor Einleitung einer kurativen Therapie müssen die Kinder durch präventive und unterstützende Maßnahmen stabilisiert werden; hierzu zählen strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen, die Prophylaxe opportunistischer Infektionen sowie weitere Maßnahmen wie die Supplementation von Immunglobulinen, die Bestrahlung von Bluttransfusionen oder der Verzicht auf Stillen und Lebendimpfungen.

---

<sup>1</sup> In Anlehnung an den Abschlussbericht vom IQWiG S15-02, Stand: 16.11.2016, Kapitel 1 zitiert

In Deutschland werden Neugeborene entsprechend dem Erweiterten Neugeborenen-Screening der Kinder-Richtlinie des G-BA auf die dort genannten Zielkrankheiten untersucht. Dazu wird im Alter von 48 bis 72 Lebensstunden Filterkartenblut gewonnen. Diese Blutprobe könnte ebenfalls zur Bestimmung der T- bzw. T- und B-Zell-Defizienz verwendet werden. Mittels Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) könnten hieraus T-Cell Receptor Excision Circles (TREC) und bei Bestimmung der B-Zell-Defizienz Kappa-deleting Recombination Excision Circles (KREC) quantifiziert werden. TREC und KREC sind kleine ringförmige DNA-Fragmente, die bei der Biosynthese des T- beziehungsweise B-Zell-Rezeptors als Abfallprodukte entstehen und deren Anzahl im Blut mit der Zahl frisch entstehender naiver T- bzw. B-Zellen korreliert. Darüber hinaus ist es möglich, für den methodischen Erfolg der Messung von TREC- und KREC-Kopien Beta-Actin als Kontrollmarker zu quantifizieren.

Grundsätzlich erlaubt das Screening auf SCID - mit der TREC-Labordiagnostik - auch die Identifizierung von Neugeborenen mit anderen Immundefizienzen als SCID.

Ziel eines Neugeborenen Screenings auf SCID ist die Identifikation von betroffenen Kindern zur frühzeitigen Einleitung von präventiven Maßnahmen, um eine erste Infektion zu verhindern und kontraindizierte Lebendimpfungen zu vermeiden. Das ist die notwendige Voraussetzung für die Einleitung einer erfolgreichen kurativen Therapie.

## **2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung des IQWiG**

Das Ziel der Untersuchung des IQWiG ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-Screenings auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) in Kombination mit einer kurativen Therapie (allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation) im Vergleich zu keinem SCID-Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

## **2.3 Nutzenbewertung durch das IQWiG<sup>2</sup>**

In die Nutzenbewertung wurden vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette eingeschlossen. Für den Fall, dass solche Studien nicht oder in nicht ausreichender Qualität vorliegen sollten, war eine Bewertung vergleichender Interventionsstudien zum Therapiebeginn sowie von Studien zur diagnostischen Güte einzelner Bausteine der Screeningkette vorgesehen (Linked Evidence).

### Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung anhand vergleichender Interventionsstudien der Screeningkette bildeten Neugeborene. Die Prüfintervention bildete das SCID-Screening bei Neugeborenen unter Verwendung von Filterpapierkarten. Als Vergleichsintervention galt die Neugeborenenversorgung ohne SCID-Screening.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),

Morbidität (z. B. Infektionen oder Organschäden, Transplantationen),

---

<sup>2</sup> Abschlussbericht IQWiG S15-02 Version 1, Stand: 16.11.2016 – Kapitel 3 –

Krankenhausaufenthalte (insbesondere auch solche in Umkehrisolation),  
Entwicklungsstörungen (z. B. Störungen der kognitiven, psychosozialen, emotionalen, grob- und feinmotorischen Entwicklung),  
unerwünschte Ereignisse,  
gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes (gemessen z. B. durch Proxy Rating).

Es sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Sofern die auf RCTs basierende Datenlage zur Nutzenbewertung nicht ausreichte, wurden auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

#### Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Es wurde der Nutzen eines früheren gegenüber dem eines späteren Therapiebeginns erfasst. Eingeschlossen wurden vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn. Die Zielpopulation bildeten Neugeborene mit SCID, deren Diagnosestellung übertragbar sein musste auf die einer Screeningsituation. Als Vergleichsintervention galt ein späterer Therapiebeginn. Es wurden die oben unter „Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette“ genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Neben RCTs wurden vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

#### Studien zur diagnostischen Güte

In die Bewertung wurden Studien mit Neugeborenen eingeschlossen. Der Indextest war die Testung auf SCID unter Verwendung von Filterpapierkarten. Den Referenztest bildeten die Lymphozytenphänotypisierung bzw. Enzymbestimmung und / oder die genetische Analyse sowie, bei unauffälligem Befund, zusätzlich die Nachbeobachtung. Eingeschlossen wurden Studien, aus denen personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung von SCID ableitbar waren.

### **2.3.1 Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts<sup>3</sup>**

Der schwere kombinierte Immundefekt ist eine seltene und schwere Erkrankung. Die Methodik zur Bewertung des Nutzens eines Screenings auf SCID wurde daher vom IQWiG durch die Möglichkeit der Nutzenbewertung auch mittels Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette und durch den Einschluss von Studien niedriger Evidenzstufen weit gefasst.

Im Ergebnis kommt das IQWiG zu dem Fazit, dass das Neugeborenencreening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) in Kombination mit einer infektionsprophylaktischen Therapie, die in eine kurative Therapie mündet, einen Anhaltspunkt für einen Nutzen zeigt. Zu dieser Einschätzung kommt das IQWiG aufgrund folgender Erkenntnisse:

Angesichts der Tatsache, dass seit 2008 sukzessive in 39 Bundesstaaten in den USA ein SCID-Screening in die Neugeborenenversorgung implementiert wurde (Stand Juni 2016) und parallel Register mit SCID-Fällen geführt werden, war zu erwarten, dass Ergebnisse des SCID-Screenings entweder mit Daten aus nicht screenenden Bundesstaaten oder auch historisch verglichen werden. Hierzu konnte eine vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette

---

<sup>3</sup> Zitiert aus dem Abschlussbericht IQWiG S15-02 Version 1, Stand: 16.11.2016 – Kapitel 5 –

identifiziert werden. Die Studie verglich zwischen Behandlungszentren, die in US-amerikanischen Bundesstaaten mit oder ohne SCID-Screening liegen.

Die Ergebnisse der Studie sind allerdings nicht interpretierbar, da der Gruppenunterschied in den berichteten Endpunkten nicht auf einen Zeitraum bezogen werden kann und damit ist die Vergleichbarkeit der Nachbeobachtungsdauer in den Gruppen unklar. Ferner können die Ergebnisse für die berichteten Endpunkte (abgesehen von der Mortalität) nicht eindeutig den Gruppen - Screening vs. kein Screening - zugeordnet werden.

Zur Nutzenbewertung wurden daher die einzelnen Bausteine der Screeningkette bewertet (Linked-Evidence-Ansatz).

Als vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn wurden drei Studien eingeschlossen. Zwei der eingeschlossenen Studien zum Vergleich zwischen früherem und späterem Behandlungsbeginn verglichen die Therapieergebnisse jeweils zwischen einem Neugeborenen mit positiver SCID-Familienanamnese und dem älteren Verwandten, bei dem kein SCID-Verdacht bestand und SCID daher erst nach Symptomeintritt diagnostiziert wurde. Bei einer weiteren Studie bestand die Interventionsgruppe ebenfalls aus aufgrund positiver Familienhistorie asymptomatisch identifizierten Kindern. Auch wenn das Testen auf SCID bei familiär bekanntem SCID-Risiko kein populationsbezogenes SCID-Screening darstellt, können die Studienergebnisse dennoch als übertragbar auf die Screeningsituation gelten, weil mehrfach in einer Familie auftretende SCID-Fälle sich in Bezug auf den Schweregrad, den Verlauf und die Therapie offenbar nicht von einzeln (oder erstmalig) auftretenden SCID-Fällen unterscheiden. Als Zweites muss darauf hingewiesen werden, dass 1 Studie einen Nutzen eines früheren Behandlungsbeginns (infektionsprophylaktische Therapie) anzeigt, dass dies aber nicht bedeutet, dass Neugeborene mit SCID von einer möglichst frühen kurativen Therapie (in der Regel Knochenmark- oder Stammzelltransplantation) profitieren. Die Frage nach dem optimalen Transplantationszeitpunkt und der Notwendigkeit einer Chemotherapie bei Neugeborenen mit SCID wird derzeit kontrovers diskutiert.

Dass für die frühzeitige Infektionsprophylaxe sofort nach einer SCID-Diagnose zur Vermeidung schwerer oder gar tödlicher Infektionen lediglich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet werden konnte, liegt an den Unklarheiten der ausschlaggebenden Studie Brown 2011. Neben dem nicht randomisierten Design sind weitere methodische Probleme der Studie zu bedenken, nämlich die möglicherweise erhebliche zeitliche Nichtparallelität der Gruppen, die fehlenden Angaben zum Transplantationszeitpunkt und die unklare Dauer der Nachbeobachtung.

Die Datenlage aus den Studien zur diagnostischen Güte reicht nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen; die Anzahl der falsch- und richtig-negativen Befunde ist unklar.

Die aus den eingeschlossenen Studien ermittelten positiven-prädiktiven Wert (PPV) weisen eine maximale Spannweite auf, wobei für den deutschen Versorgungskontext davon auszugehen ist, dass in Anlehnung an die mit Abstand größte Studie Kwan 2013 mit dem Screening ein PPV im Bereich zwischen 4 % und 13 % zu erwarten ist.

Die eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte beschränken sich mit 1 Ausnahme auf einen SCID-Test mittels TREC-Quantifizierung. Die Studie zum kombinierten Test auf TREC und KREC zeigt mangels richtig-positiver Testergebnisse einen PPV von 0. Eine weitere Studie zu dem kombinierten Test, die dem IQWiG durch einen der Autoren unaufgefordert überlassen wurde, wurde nicht eingeschlossen, weil dies einer systematischen, nicht selektiven Informationsbeschaffung widersprochen hätte. Die Autoren berichten von 3 Neugeborenen mit SCID, die in einem kombinierten TREC- und KREC-Screening von knapp

60 000 Neugeborenen identifiziert worden waren. Sie berichten weiter von 61 Fällen, in denen sich der SCID-Verdacht nach positivem Testergebnis nicht bestätigt hatte. Die Ergebnisse dieser noch nicht veröffentlichten Studie<sup>4</sup> liegen im Rahmen der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte. Ergebnisse weiterer Studien zum kombinierten TREC- und KREC-Test sind zu erwarten.

Eine Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen von falsch-positiven, richtig-positiven, falsch-negativen sowie richtig-negativen Befunden war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Falsch-positive Screeningbefunde, die grob geschätzt auf Basis der vorhandenen Daten mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 1:10 [<sup>5</sup>] zu erwarten sind, können (psychische) Belastungen der Eltern für den Zeitraum bis zur Abklärung durch Vollblutanalysen und eine genetische Analyse auslösen. Die Vor- und Nachteile einer früheren Behandlung von Kindern mit anderen Pathologien als SCID, die durch das SCID-Screening identifiziert wurden, können auf Basis der eingeschlossenen Studien nicht beurteilt werden. Schädliche Folgen falsch-negativer Testergebnisse sind dann denkbar, wenn Eltern oder medizinisches Personal bei anderweitigen Anzeichen für SCID diesem Verdacht wegen des unauffälligen Testergebnisses nicht mithilfe weiterer abklärender Diagnostik nachgehen. Bei falsch-negativem Untersuchungsergebnis wäre es mithin möglich, dass notwendige medizinische Interventionen verzögert werden. Allerdings sollte von dieser Konstellation in der Praxis nicht auszugehen sein. Weil ein negatives Testergebnis Neugeborene nicht von den übrigen Untersuchungen nach bisherigem diagnostischem Standard ausschließt, sollten Neugeborene mit falsch-negativem Ergebnis aus einem SCID-Screening keinen Schaden zu erwarten haben im Vergleich zu einer Diagnosestrategie ohne SCID-Screening.

Insgesamt ist im deutschen Versorgungskontext bei Zugrundelegung der vorhandenen Daten zur Prävalenz davon auszugehen, dass ein SCID-Screening aller Neugeborenen mittels TREC aus dem Blut der Filterpapierkarte bei jährlich 700 000 Geburten bestenfalls alle etwa 20 bis 30 [<sup>6</sup>] erkrankten Neugeborenen identifizieren könnte, von denen etwa ein Drittel (geschätzt mit sehr großer Unsicherheit) durch einen früheren Behandlungsbeginn zusätzlich vor dem Tod bewahrt werden könnte.

### **2.3.2 Fazit des IQWiG-Abschlussberichts<sup>7</sup>**

Das Neugeborenenenscreening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) in Kombination mit einer infektionsprophylaktischen Therapie, die in eine kurative Therapie mündet, zeigt einen Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Für den Endpunkt Mortalität wird ein dramatischer Effekt zugunsten eines früheren versus eines späteren Beginns einer infektionsprophylaktischen Therapie beschrieben. Die Datenlage aus den Studien zur diagnostischen Güte reichte nicht aus, um die Sensitivität und

---

<sup>4</sup> Veröffentlichung liegt vor:

Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström R, King J et al. Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden: a two-year pilot TREC and KREC screening study [eingereichtes Manuskript]. 2016.

J Clin Immunol. 2017 Jan;37(1):51-60. doi: 10.1007/s10875-016-0347-5. Epub 2016 Nov 21.

<sup>5</sup> Bei der Angabe 1:10 handelt es sich um eine grobe Schätzung, dass es auf einen richtig-positiven Befund 10 falsch-positive Befunde geben wird. Diese Angabe rekurriert auf den PPV, der zwischen 4 % und 13 % liegt. Vgl. insbesondere die Studien Kwan 2013 und Chien 2015.

<sup>6</sup> Bei der Angabe von 1/3 handelt es sich um eine grobe Schätzung. Diese Angabe bezieht sich auf eine gemittelte absolute Risikoreduktion: Bei Brown et al. 2011 liegt die ARR bei 50 % (60 % vs. 10 %) und bei Myers et al. 2002 liegt es bei 21 % (26 % vs. 5 %).

<sup>7</sup> Abschlussbericht IQWiG S15-02, Stand: 16.11.2016

Spezifität zu berechnen. Der positive prädiktive Wert (PPV) für ein SCID-Screening durch die Bestimmung von TREC aus Filterkartenblut zeigt, dass der Test auf SCID grundsätzlich geeignet ist, Kinder mit SCID zu identifizieren. Unklar ist, wie viele Kinder nicht gefunden werden.

Diese Ergebnisse stützen sich auf 3 nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn sowie 5 Studien zur diagnostischen Güte, die mittels Linked-Evidence-Ansatz zusammengeführt wurden. Sämtliche Studien weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

### **2.3.3 Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG-Abschlussberichts durch den G-BA**

Schwere kombinierte Immundefekte sind seltene genetische Erkrankungen, die durch ein völliges Fehlen der Immunabwehr charakterisiert sind. Unbehandelt versterben die meisten Kinder mit SCID innerhalb von ein bis zwei Jahren. Ohne ein Screening wird SCID bei Kindern ohne eine auffällige Familienanamnese erst symptomatisch durch pathologische Infektanfälligkeit und Infektionskomplikationen entdeckt. Mit der allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation gibt es für erkrankte Kinder eine etablierte kurative Therapie zur Rekonstitution einer intakten Immunfunktion. Zum Zeitpunkt der Knochenmark- oder Stammzelltransplantation sollten jedoch möglichst noch keine Infektionen vorliegen. Daher ist es wichtig, dass der Immundefekt möglichst früh diagnostiziert und die Kinder bis zur Stammzelltransplantation durch präventive und supportive Maßnahmen stabilisiert werden; hierzu zählen strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen, sofortiges Abstillen, Prophylaxe opportunistischer Infektionen sowie weitere Maßnahmen wie die Supplementation von Immunglobulinen, Bestrahlung von Bluttransfusionen oder der Verzicht auf Lebendimpfungen.

Die Bewertung von Therapiestudien zum Vergleich früher versus später Therapiebeginn zeigt, dass bei einem frühen Therapiebeginn weniger Infektionen auftreten und die Sterblichkeit deutlich geringer ist. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus der Studie Brown 2011 zeigen mit 10 % zu 60 % einen dramatischen Effekt zugunsten des früheren Therapiebeginns im Sinne eines früheren Behandlungsbeginns mit Infektionsprophylaxe im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn. Noch deutlicher ist der Effekt beim Vergleich der Mortalität zum Zeitpunkt vor der Transplantation mit 1,8 % in der Interventions- im Vergleich zu 35 % in der Vergleichsgruppe. Für den Zeitpunkt nach der Transplantation zeigen die Ergebnisse mit 8,5 % in der Interventions- und 39 % in der Vergleichsgruppe auch einen deutlichen Vorteil. Bei Einführung eines SCID-Screenings in Deutschland kann daher erwartet werden, dass im Vergleich zu einer Versorgung ohne Screening etwa ein Drittel der Kinder mit SCID durch einen früheren Behandlungsbeginn zusätzlich vor dem Tod bewahrt werden könnten.

In den USA wird im Rahmen des Neugeborenen-Screenings bereits seit 2008 auf SCID gescreent. Charakteristisch für SCID ist eine T-Zell-Lymphopenie. Mit der Bestimmung von TREC aus dem Filterkartenblut des Neugeborenen kann eine T-Zell-Lymphopenie zuverlässig nachgewiesen werden. Derzeit wird in Studien untersucht, ob durch eine zusätzliche Bestimmung von Kappa-deleting Recombination Excision Circles (KREC) das SCID-Screening verbessert werden kann. Der KREC-basierte Test bestimmt die Anzahl der B-Zellen. Mit einem zusätzlichen KREC-basierten Test könnten seltene SCID-Varianten identifiziert werden, bei denen zum Screeningzeitpunkt eine B-Zell-Lymphopenie aber noch keine T-Zell-Lymphopenie (z. B. „delayed onset“ ADA-, PNP-Mangel) vorliegt. Allerdings werden mit einem KREC-basierten Test auch andere primäre Immundefekte (z. B. X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie (XLA)) erfasst.

Der IQWiG-Abschlussbericht kommt zu dem Fazit, dass die Datenlage aus den Studien zur diagnostischen Güte nicht ausreicht, um die Sensitivität und Spezifität der Tests zu berechnen. Der positive prädiktive Wert (PPV) für ein SCID-Screening durch die Bestimmung von TREC's aus Filterkartenblut zeigt jedoch, dass der Test auf SCID grundsätzlich geeignet ist, Kinder mit SCID zu identifizieren. Unklar ist, wie viele Kinder nicht gefunden werden. In den Studien erfolgte keine systematische Nachuntersuchung oder -verfolgung der unauffällig getesteten Kinder, so dass es keine Daten zur Anzahl falsch-negativer Ergebnisse gibt. Wie im IQWiG-Bericht ausgeführt wird, sollten Neugeborene mit falsch-negativem Ergebnis aus einem SCID-Screening keinen Schaden zu erwarten haben im Vergleich zu einer Diagnosestrategie ohne SCID-Screening, weil ein negatives Testergebnis Neugeborene nicht von den übrigen Untersuchungen nach bisherigem diagnostischem Standard (z. B. regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen oder weitere Abklärung bei Infekten) ausschließt.

Mit einem TREC-basierten Test wird die für SCID charakteristische T-Zell-Lymphopenie erfasst. Bei Neugeborenen kann eine T-Zell-Lymphopenie auch andere Ursachen haben, beispielsweise bei einzelnen Neugeborenen andere Erkrankungen (z. B. 22q11 Mikrodeletionssyndrom, Trisomie 21, Ataxia telangiectatica) oder Frühgeburtlichkeit. Diese Kinder werden daher bei einem SCID-Screening ebenfalls auffällige Testergebnisse zeigen. Da diese Kinder nicht an SCID erkrankt sind, werden diese Screeningbefunde als falsch-positive Befunde gewertet, da sich die Werte bei Frühgeborenen mit zunehmenden Alter wieder normalisieren oder andere behandlungsbedürftige Erkrankungen frühzeitig festgestellt werden. Die Vor- und Nachteile einer früheren Behandlung von Kindern mit anderen Erkrankungen als SCID können auf Basis der eingeschlossenen Studien nicht beurteilt werden. Das IQWiG geht auf Basis der vorhandenen Daten davon aus, dass grob geschätzt mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 1:10 falsch-positive Screeningbefunde zu erwarten sind. Unter der Annahme, dass pro Jahr ca. 30 Kinder mit SCID durch das Screening entdeckt werden, wären ca. 300 falsch-positive Screeningbefunde abzuklären. Mit einer klinischen Untersuchung und einer weiteren Blutabnahme ist eine schnelle und für das Kind wenig belastende Abklärung der positiven Screeningbefunde möglich.

Nur eine der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte untersuchte einen kombinierten Test auf TREC und KREC. Diese Studie ist allerdings nicht geeignet, um die Vor- und Nachteile eines Screenings mit einem kombinierten Test auf TREC und KREC abschätzen zu können, da in dieser Studie kein Kind mit SCID detektiert wurde. Im IQWiG-Abschlussbericht wird darauf hingewiesen, dass weitere Studien zum kombinierten Test auf TREC und KREC erwartet werden.

Die Nutzenbewertung zeigt einen deutlichen Vorteil einer frühen Therapie bei Kindern mit SCID. Mit der Messung von TREC kann bei diesen Kindern mit einer hohen Zuverlässigkeit die für SCID charakteristische T-Zell-Lymphopenie festgestellt und die Diagnosestellung vorgezogen werden. Der potentielle Schaden eines SCID-Screening wird im Vergleich zum potentiellen Nutzen als vertretbar eingeschätzt. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung werden als eine Grundlage für die Beratungen zur Ausgestaltung eines SCID-Screenings herangezogen.

## **2.4 Erkenntnisse zum SCID-Screening in anderen Ländern**

In den meisten US-amerikanischen Staaten und Kanada (regional unterschiedlich) ist das Screening auf schwere kombinierte Immundefekte im Neugeborenen-Screening bereits seit mehreren Jahren etabliert. In Taiwan wurde, im Anschluss an eine Pilotphase, ein Screening

der Neugeborenen auf SCID für Selbstzahler implementiert. Der Nachweis erfolgt jeweils über das TREC-Verfahren.

Es konnten Pilotstudien zum Nachweis von TRECs beispielsweise in Frankreich, Italien und Norwegen identifiziert werden. Nur in wenigen Ländern gibt es derzeit Pilotstudien für ein SCID-Screening mit TREC und KREC (z. B. Schweden, Spanien). So wurde in der Expertenanhörung darauf hingewiesen, dass neuere Arbeiten eine Verbesserung des SCID-Screenings durch eine kombinierte TREC/KREC-Bestimmung vermuten lassen (Barbaro et al. 2017), hierfür sind jedoch noch gut kontrollierte Pilotstudien sowie Ringversuche erforderlich.

Im Jahr 2017 hat das Nationale Screening Komitee (UK NSC) eine Empfehlung für eine „practical evaluation“ eines SCID-Screenings mittels TREC-Test für Großbritannien ausgesprochen ([legacyscreening.phe.org.uk/scid](http://legacyscreening.phe.org.uk/scid)).

Auch in Deutschland gibt es kleinere Studien zum SCID-Screening, die insbesondere die labortechnische Umsetzung des SCID-Screenings untersuchen. In Heidelberg wurde von 2014 bis 2016 ein Pilotprojekt zur Entwicklung eines TREC-Nachweisverfahrens durchgeführt. In Leipzig werden Daten aus einem kombinierten TREC-KREC Nachweis erhoben.

Prinzipiell wird in den Screening-Algorithmen unterschieden zwischen negativen, positiven und grenzwertigen Befunden. Im Falle von positiven oder grenzwertigen Befunden erfolgt eine Wiederholungstestung anhand der ersten Filterpapierkarte. Liegt wiederholt ein positiver oder grenzwertiger Befund vor, wird eine zweite Blutentnahme notwendig.

## **2.5 Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines SCID-Screenings**

Für die Bewertung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines Screenings auf SCID bei Neugeborenen wurde neben dem IQWiG-Abschlussbericht<sup>8</sup> zusätzlich eine Expertenanhörung<sup>9</sup> durchgeführt sowie Stellungnahmen der Abt. Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA (Abt. FBMed)<sup>10</sup> einbezogen.

Die Experten empfehlen die Integration eines SCID-Screening in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS), da die Morbidität und Mortalität der betroffenen Neugeborenen durch das Screening eindeutig gesenkt werden kann.

Das Krankheitsbild SCID wird als medizinischer Notfall eingestuft, da die Diagnose ohne ein Screening zumeist erst nach lebensbedrohlicher Infektion gestellt wird. Schwere Infektionen oder Impfkomplicationen (Rotaimpfung) zeigen sich in der Regel in den ersten Lebensmonaten. Der Krankheitsverlauf ist ohne Therapie immer tödlich, meist zwischen dem 16. und 18. Lebensmonat. Neugeborene, die durch die positive Familienanamnese ohne Symptome frühzeitig erkannt und therapiert werden, haben eine deutlich bessere Prognose.

Durch die Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts könnte bei den meisten Neugeborenen eine durch das Stillen übertragene Cytomegalovirus (CMV)-Transmission (ca. 90 % Durchseuchungsrate) verhindert werden. Dies führt zu einem besseren Outcome für das Kind, da im Falle einer CMV-Reaktivierung bei der Mutter eine Infektion sehr wahrscheinlich ist. Im Weiteren muss die erste Impfung bei Neugeborenen gegen Rotaviren mitbedacht werden. Sie

---

<sup>8</sup> Abschlussbericht IQWiG S15-02, Stand: 16.11.2016

<sup>9</sup> Expertenbefragung zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen SCID-Screenings

<sup>10</sup> Stellungnahme Abt. FBMed, Stand: 04.05.2017

wird mit einem Lebendimpfstoff durchgeführt und bereits im Alter von sechs Wochen von der STIKO empfohlen.

Um schwere Komplikationen bei Neugeborenen mit SCID zu vermeiden, sollte ein Screening auf SCID bereits vor der, in diesem Fall kontraindizierten Impfung abgeschlossen sein. Zu diesem Zeitpunkt sollte die SCID-Diagnose gesichert sein, um eine immunrekonstitutive Therapie rechtzeitig einleiten zu können.

Neugeborene mit SCID, die frühzeitig eine Stammzelltransplantation erhalten, entwickeln sich normal und haben nach heutigem Kenntnisstand aufgrund dieser Grunderkrankung keine Einschränkungen.

Alle internationalen Daten zum TREC-Screening beruhen auf der frühen Analyse aus derselben Filterpapierkarte, die auch für das Neugeborenen-Screening eingesetzt wird. Durch die Integration des SCID-Screenings in das ENS wäre keine zusätzliche Blutabnahme erforderlich. Es würde kein Mehraufwand oder zusätzliche Belastung des Kindes bzw. der Eltern entstehen. Bei einer Blutabnahme z.B. im Rahmen der U2 oder U3 wäre nicht sichergestellt, dass die Bereitschaft der Eltern zu dieser Blutabnahme vorliegt. Es besteht die Gefahr, dass möglicherweise bei einer separaten Blutabnahme nicht mehr alle Neugeborenen vom Screening erfasst werden würden.

In der Expertenanhörung und im IQWiG-Abschlussbericht werden verschiedene Algorithmen für ein Neugeborenen-Screening mit TREC erörtert. Alle SCID Formen, die mit einer verminderten Anzahl von T-Zellen bei Geburt einhergehen, werden sicher per TREC-Screening erkannt, so dass es sich anbietet, diese etablierte Methode auch für ein SCID-Screening in Deutschland einzusetzen. Neuere Arbeiten lassen darüber hinaus eine Verbesserung des SCID-Screenings durch eine kombinierte TREC/KREC-Bestimmung vermuten. Mit Hilfe von KREC-Kopien können im Vergleich zu einem isolierten TREC-Screening auch Neugeborene mit SCID detektiert werden, die bei Geburt unter einem vorherrschenden B-Zell-Mangel leiden wie bei der „delayed-onset“ ADA- oder dem PNP-Mangel.

Allerdings wird die aktuelle Datenlage für ein Screening mit KREC als noch nicht ausreichend eingestuft. Aufgrund der aktuell unsicheren Datenlage für ein kombiniertes TREC- und KREC-Analyseverfahren ist von einer höheren Anzahl abklärungsbedürftiger Screeningbefunde auszugehen. Dies würde zusätzliche Blutentnahmen, frühzeitiges Abstillen und Verunsicherung einer höheren Anzahl von Eltern bedeuten. Aus dem IQWiG-Abschlussbericht geht hervor, dass aufgrund laufender Studien weitere Erkenntnisse zum kombinierten TREC-KREC-Verfahren für die Diagnostik von SCID zu erwarten sind.

Aus diesen Gründen wird empfohlen für das SCID-Screening zunächst nur ein TREC-Analyseverfahren in das Erweiterte Neugeborenen-Screening aufzunehmen.

Zu einem späteren Zeitpunkt wird im Rahmen der Evaluation geprüft, ob ein alleiniges TREC-Screening ausreicht oder die Kombination aus TREC und KREC-Screening sinnvoll ist, um weitere Kinder mit SCID zu identifizieren. In der Expertenanhörung wurde ausgeführt, dass eine Umstellung auf die kombinierte Messung problemlos, d.h. ohne technischen Aufwand möglich wäre. Am Screening-Algorithmus würde sich durch die kombinierte Messung nichts ändern. In der nachstehenden Abbildung wurden in Abhängigkeit eines PPV zwischen 4 % und 13 % Zahlenwerte für die Veranschaulichung des Screening-Algorithmus dargestellt.

## SCID-Screening-Algorithmus im Erweiterten Neugeborenen-Screening



\*in Abhängigkeit vom PPV

Abbildung 1: Algorithmus für ein SCID-Screening als 14. Zielerkrankung im Erweiterten Neugeborenen-Screening. Diese Darstellung basiert auf Annahmen zum PPV zwischen 4 % und 13 % für ein SCID-Screening. Die Zahlenwerte dienen der modellhaften Veranschaulichung.

Bei der Analyse der ersten Filterpapierkarte wird zwischen negativen Befunden, auffälligen TREC-Werten und „urgent positiven“ Befunden differenziert. Eine Wiederholungsmessung aus der ersten Filterpapierkarte wird immer dann durchgeführt, wenn a) ein Labormessfehler oder b) ein auffälliger (inkl. „urgent positiv“) TREC-Wert<sup>11</sup> vorliegt. Eine Kontrollblutprobe (Anforderung einer zweiten Filterpapierkarte) erfolgt nur dann, wenn sich der Labormessfehler wiederholt oder die erstgemessenen auffälligen TREC-Werte bestätigt werden. Das Ergebnis

<sup>11</sup> In obiger Abbildung nicht dargestellt.

des SCID-Screenings ist positiv, wenn die TREC-Werte erneut auffällig sind. Eine Kontrollblutprobe ist dann nicht erforderlich, wenn die Anzahl der TREC-Kopien nach der Wiederholungsmessung extrem niedrig ist und der Qualitätsmarker eine ausreichende DNA-Qualität zeigt. Diese Fälle werden als „urgent positives“ bezeichnet und sollen unmittelbar der Abklärungsdiagnostik zugeführt werden. Das Screening auf SCID endet mit den Befunden negativ oder positiv bzw. „urgent positiv“.

Die sich anschließende Abklärungsdiagnostik kann in 2 Stufen durchgeführt werden. Die Stufe 1 kann in einem wohnortnahen Klinikum erfolgen. Zur Bestätigung eines positiven Screeningbefundes wird i.d.R. eine Durchflusszytometrie durchgeführt. Ist die Durchflusszytometrie auch positiv, ist dies ein eindeutiger Hinweis, dass eine schwere Störung des Immunsystems vorliegen kann. In diesem Fall erfolgt eine Aufnahme in eine spezialisierte immunologische Einrichtung für angeborene immunologische Erkrankungen, in der weitere Diagnostik und Behandlung nach AWMF-Leitlinie erfolgt (2. Stufe). Für die Ermittlung dieser Kliniken und Einrichtungen wird auf die Empfehlung der einschlägigen Fachgesellschaften verwiesen.

Für das Screening auf SCID können entweder CE-zertifizierte Medizinprodukte oder sogenannte hausinterne Standardprozeduren („in-house-SOP“) verwendet werden. Die Anfügung im § 17 Absatz 2 nach dem Satz 2 soll dem Umstand Rechnung tragen, dass bei den Testverfahren auf SCID neben CE-zertifizierten Medizinprodukten auch in-house-SOP bereits in Laboren etabliert sind. Diese hausinternen Standardprozeduren sind vielfach in Studien beschrieben und spielten eine maßgebliche Rolle in der Entwicklung des SCID-Screenings. Soweit in Studien beschrieben, soll die Durchführung dieser Verfahren im Rahmen des SCID-Screenings weiter möglich sein. Dies wird mit dem Hinweis verbunden, dass die Anwendung als Messverfahren voraussetzt, dass diese einer Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen unterliegen.

Sowohl die derzeit verfügbaren CE-zertifizierten Medizinprodukte als auch die in-house-SOP verwenden für die Bestimmung von TREC eine quantitative oder semi-quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR). Die Qualifikationsanforderungen in § 24 wurden daher entsprechend angepasst.

Der Cut-off-Wert wird von den jeweiligen Laboren festgelegt. Dies ist zu validieren und zu begründen. Bei der Wahl der Tests bzw. Cut-off-Werte ist darauf zu achten, dass die Anzahl der Fälle, für die eine zweite Filterpapierkarte und im weiteren Verlauf eine Abklärungsdiagnostik erforderlich ist, möglichst gering ist. Es sollte entsprechend der internationalen Datenlage mindestens ein positiver prädiktiver Wert (PPV) für SCID von 4 % erreicht werden.

Bei einer Früherkennungsuntersuchung in einer i.d.R. gesunden Neugeborenenkohorte werden sogenannte falsch-positive Screening-Befunde erwartet. Studien zur diagnostischen Güte<sup>12</sup> konnten zeigen, dass auch mit niedrigen Grenzwerten für TREC eine zuverlässige Identifikation der Kinder mit SCID möglich ist und die Häufigkeit von falsch-positiven Screeningbefunden minimiert werden kann. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist entsprechend der im IQWiG-Abschlussbericht dargestellten Daten für Deutschland einen PPV von mindestens 4 % für SCID zu erwarten.

---

<sup>12</sup> Kwan A et al J Allergy Clin Immunol 2013; Kwan A et al Clin Immunol 2015; De Felipe et al Pediatr Allergy Immunol 2016

Recherchen der Abt. FBMed<sup>13</sup> haben ergeben, dass auch die falsch-positiv identifizierten Neugeborenen von der Früherkennung profitieren können. Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen, die keine SCID oder eine atypische (leaky) SCID-Erkrankungen darstellen und die zu einer T-Zell-Lymphopenie bzw. sekundären T-Zell-Lymphopenie führen können. Diese Erkrankungen können über das TREC-Verfahren als falsch-positive Fälle gefunden werden. Unter diesen Erkrankungen, die über Immunglobulingaben oder eine Stammzelltransplantation therapiert werden können, scheint das vollständige DiGeorge-Syndrom am häufigsten als falsch-positiver Befund in einem Screening identifiziert zu werden.

Krankheitsbilder, die insbesondere einen falsch-positiven Screeningbefund hervorbringen können sind Thymusdefekte (z. B. DiGeorge-Syndrom (DGS) - 22q11.2 Deletionen, Winged-Helix-Nude(WHN)-Defekt) sowie weitere gut definierte Immundefekt-Syndrome wie z. B. die Knorpel-Haar-Hypoplasie (Stellungnahme der Abt. FBMed, Stand: 04.09.2018).

Falsch-positive Screeningbefunde können auch bei extrem kleinen Frühgeborenen nachgewiesen werden, da die Ausreifung des Immunsystems noch nicht abgeschlossen ist. Dies betrifft aber vorrangig Frühgeborene, die vor der 25. Schwangerschaftswoche geboren werden und bei denen auch andere Neugeborenen-Screeningbefunde auffällige Messwerte aufgrund der globalen Unreife zeigen. Deshalb soll, wie beim bestehenden Stoffwechselscreening, bei Frühgeborenen im Falle nicht normaler TREC-Kopien in einem korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen ein Zweit-Screening erfolgen. Bei pathologischem Kontrollbefund wäre dann Stufe 1 der SCID-Diagnostik durchzuführen, um zu überprüfen, ob die Frühgeborenen an SCID erkrankt sind.

## **2.6 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SCID-Screenings**

Ein schwerer kombinierter Immundefekt ist eine seltene genetische Erkrankung, mit der in Deutschland ca. 20 – 30 Kinder pro Jahr geboren werden (errechnete Prävalenz für Deutschland von ca. 1:32.500 - Quelle: Erkrankungen für 2013 IQWiG-Abschlussbericht und Geburten Deutschland 2013 Statistisches Bundesamt). Unbehandelt würden diese Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren versterben. Mit der allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation steht für die an SCID erkrankten Kinder eine etablierte kurative Therapie zur Konstitution eines intakten Immunsystems zur Verfügung.

Wie die Nutzenbewertung zeigt, ist die Sterblichkeit bei einem frühen Therapiebeginn deutlich geringer. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus der Studie Brown 2011 zeigen mit 10 % zu 60 % einen dramatischen Effekt zugunsten des früheren Therapiebeginns im Sinne eines früheren Behandlungsbeginns mit Infektionsprophylaxe im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn.

Derzeit werden Kinder mit SCID im Rahmen der bestehenden Kinderfrüherkennungsuntersuchungen durch die Familienanamnese bei der U2/U3 oder erst später (z. B. bei der U5) durch schwere ungewöhnlich verlaufende und häufige Infekte entdeckt. Zum Zeitpunkt der Knochenmark- oder Stammzelltransplantation sollten jedoch möglichst noch keine Infektionen vorliegen. Daher ist es wichtig, dass der Immundefekt möglichst früh diagnostiziert und die Kinder bis zur Stammzelltransplantation durch präventive Maßnahmen vor Infektionen

---

<sup>13</sup> Stellungnahme Abt. FBMed, Stand: 04.09.2018

geschützt werden. Ohne ein SCID-Screening würden nur Kinder mit auffälliger Familienanamnese frühzeitig diagnostiziert. Aufgrund der Ergebnisse der Nutzenbewertung ist zu erwarten, dass bei Einführung eines SCID-Screenings in Deutschland im Vergleich zu einer Versorgung ohne Screening etwa ein Drittel der Kinder mit SCID durch einen früheren Behandlungsbeginn zusätzlich vor dem Tod bewahrt werden könnte.

Im Rahmen des ENS kann aus dem Trockenblut der Filterpapierkarte eine TREC-Analyse, über die eine T-Zell-Lymphopenie nachweisbar ist, vorgenommen werden. Ein vergleichbares Analyseverfahren aus Trockenblut, für die Detektion von an SCID-erkrankten Kindern existiert derzeit nicht.

Die Pathophysiologie besteht bereits im ungeborenen Kind. Der Fetus ist jedoch durch das Immunsystem der Mutter vor pränatalen Schädigungen geschützt. Nach der Geburt steht dem Neugeborenen die mütterliche Immunabwehr nicht mehr zur Verfügung. Somit ist das Kind ab dem Zeitpunkt der Geburt kontinuierlich einer steigenden Infektionsgefahr durch Pathogene ausgesetzt. Durch das vorrangige Fehlen der T-Zellen im kindlichen Organismus, ist sowohl eine T-Killerzellabwehr als auch die T-Helferzellunterstützung der B-Zellen (Antikörperproduktion) nicht vorhanden. Durch Stillen könnte eine zeitlich begrenzte Substitution durch die Antikörper in der Muttermilch das Neugeborene schützen. Kommt es jedoch zu einer CMV-Reaktivierung im mütterlichen Organismus (90 %ige Durchseuchungsrate in der Bevölkerung), so ist eine Übertragung des Virus durch die Muttermilch auf das Neugeborene sehr wahrscheinlich.

In Abhängigkeit von der Lebensumgebung – wie zum Beispiel kleine Geschwisterkinder im Kindergartenalter – kann es zu frühen schweren Infektionen kommen, die die Einleitung einer kurativen Therapie erschweren und den Behandlungserfolg signifikant herabsetzen. Treten erste klinische Symptome auf, sind diese unspezifisch und daher nicht sofort klar zuordenbar. Um das Neugeborene daher so früh wie möglich durch entsprechende Hygienemaßnahmen sowie Ernährungsanleitungen vor schweren Infektionen zu schützen, sind eine schnellstmögliche Entdeckung dieses angeborenen schweren Immundefekts, erste Präventionsmaßnahmen und eine kurative Behandlung erforderlich. Ein Kind mit Verdacht auf SCID sollte sofort nicht mehr gestillt, isoliert und mit Immunglobulinen versorgt werden. Außerdem ist eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* indiziert. Alle Maßnahmen inkl. aller Vorbereitungen für eine kurative Therapie müssen vor dem Zeitpunkt der kontraindizierten Rotavirusimpfung (Lebendimpfstoff laut Schutzimpfungs-RL des G-BA ab der 6. Lebenswoche vorgesehen) abgeschlossen sein.

### **2.6.1 Notwendigkeit für die Aufnahme von SCID als 14. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening**

Die Ausgestaltung des Screenings basiert auf dem bestehenden ENS. Dieses wurde durch den Beschluss des G-BA vom 16. Dezember 2010 an das Gendiagnostikgesetz angepasst.

Eine Integration des SCID Screenings in das ENS ist auch insofern begründet, da ein Neugeborenes mit SCID als ein medizinischer Notfall gewertet werden muss.

Bei den bisherigen Zielerkrankungen des ENS handelt es sich um Stoffwechselerkrankungen und endokrine Störungen, die bei frühzeitiger Diagnose gut behandelt werden können. Zur Sicherstellung der Qualität des Screenings ist der 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.

Der Beschlussentwurf sieht vor, das Screening auf SCID als 14. Zielerkrankung in das ENS im § 17 Absatz 1 Kinder-RL aufzunehmen.

Bei dem Screening auf SCID handelt es sich um eine genetische Untersuchung, die den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) unterfällt (vgl. § 3 Nr. 1a 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 SCID im Rahmen des ENS vorzunehmen.

Dabei greift eine Betrachtung zu kurz, die sich ausschließlich darauf konzentriert, eine SCID-Erkrankung schnellstmöglich zu diagnostizieren und zu behandeln.

Das vorrangige Ziel ist, dass die aktuell hohen Teilnahmeraten des ENS auch weiterhin erreicht werden, um eine unverzügliche Therapieeinleitung bei den betroffenen Kindern zu ermöglichen. Daher wurde bei der Anpassung des ENS an das GenDG eine Ausnahmeregelung für die Hebammen und Entbindungspfleger getroffen. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet, so soll sie/er in gegenseitigem Einvernehmen eine verantwortliche Ärztin/einen verantwortlichen Arzt benennen. Ist eine Benennung ausnahmsweise nicht möglich, hat die Hebamme/der Entbindungspfleger, das Screening in eigener Verantwortung durchzuführen, wenn die Rückfragemöglichkeit an eine Ärztin/einen Arzt gewährleistet ist. Die in § 16 Abs. 1 Kinder-RL bestehende Rückfragemöglichkeit bei einer nicht-ärztlich geleiteten Geburt an eine Ärztin oder einen Arzt gilt für den gesamten Prozess der Durchführung des Screenings.

Laut Aussagen der Experten beruhen alle internationalen Daten zum TREC-Screening auf der frühen Analyse aus derselben Filterpapierkarte, die auch für das Neugeborenen-Screening eingesetzt wird. Durch die Integration des SCID-Screenings in das ENS wäre keine zusätzliche Blutabnahme erforderlich. Es würde kein Mehraufwand oder zusätzliche Belastung des Kindes bzw. der Eltern entstehen. Bei einer Blutabnahme z.B. im Rahmen der U2 oder U3 wäre nicht sichergestellt, dass die Bereitschaft der Eltern zu dieser Blutabnahme vorliegt. Es besteht die Gefahr, dass möglicherweise bei einer separaten Blutabnahme nicht mehr alle Neugeborenen vom Screening erfasst werden würden.

Mit der Integration des Screenings auf SCID in das ENS soll erreicht werden, dass im Falle von nicht-ärztlich geleiteten Geburten nach § 19 Abs. 1 Satz 3 und 4 Kinder-RL ein Auseinanderfallen des Neugeborenen-Screenings von endokrinen Störungen/Stoffwechselerkrankungen und eines Screenings auf SCID durch eine separate Blutentnahme vermieden wird. Bedenken, wie sie im Fall des Screenings auf Tyrosinämie Typ I galten, sind auch hier entscheidungsleitend. (Ausführliche Darstellung siehe Tragende Gründe Kapitel 2.5.1 zum Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening von Neugeborenen zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie, Bundesanzeiger AT 15.03.2018 B2.)

So könnte eine getrennte Regelung eines Screenings auf SCID auch zur Folge haben, dass die Teilnahmerate für das ENS sinkt oder die verspätete Abnahme der Blutprobe für das ENS einen potenziellen Schaden für Leib und Leben des Kindes darstellt. Auf eine separate Aufklärung – wie im Fall des Screenings auf Mukoviszidose - im Vergleich zur gemeinsam erfolgenden Aufklärung zu den weiteren 13 Zielerkrankungen im ENS – soll verzichtet werden, da dies eine herausgehobene Position in der elterlichen Wahrnehmung zur Folge hat und eine

größere Hürde im Hinblick auf die Einwilligung zu dieser Screeninguntersuchung darstellt (vgl. auch hierzu Tragende Gründe Kapitel 2.5.1 zum Beschluss des G-BA vom 19.10.2017).

Daher wird vorliegend das Screening auf SCID 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 wird.

Mit Integration in das bestehende ENS als 14. Zielerkrankung wird auf bereits in der Versorgung existierende Strukturen, wie akkreditierte Labore für die Screeningdiagnostik sowie flächendeckend wohnortnahe Kliniken sowie spezialisierte immunologische Einrichtungen (für angeborene immunologische Erkrankungen) für die Abklärungsdiagnostik, zurückgegriffen. Die Elterninformation für das ENS wird entsprechend angepasst, so dass keine separate Aufklärung der durchführenden Leistungserbringer und keine separate Einwilligung der Eltern für das Screening auf SCID erforderlich ist. Das ENS ist in der Bevölkerung akzeptiert. Das Screening wird bei fast 100 % aller Neugeborenen vorgenommen.

## **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 SCID 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 SCID keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden. Der G-BA geht mangels Vorliegen anderslautender Erkenntnisse daher davon aus, dass die Wirtschaftlichkeit für ein Screening auf SCID besteht.

## **2.8 Fazit: Empfehlung für ein SCID-Screening**

Das Screening auf SCID bei Neugeborenen wird als 14. Zielerkrankung für das Erweiterte Neugeborenen-Screening empfohlen.

Der G-BA kommt zu dem Ergebnis, dass das Neugeborenen-Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) in Kombination mit einer infektionsprophylaktischen Therapie, die in eine kurative Therapie mündet, einen Anhaltspunkt für einen Nutzen zeigt.

Der schwere kombinierte Immundefekt (Severe combined Immunodeficiency, SCID) beschreibt eine Gruppe genetischer Erkrankungen, die durch ein vollständiges Fehlen der Immunabwehr charakterisiert sind. In Deutschland wurden 2013 laut Statistiken der gesetzlichen Krankenversicherung 21 Fälle bei unter einjährigen Kindern berichtet. Hierzu passen Daten aus USA und Großbritannien, mit denen eine Inzidenz von 1:30 000 bis 58 000 errechnet wurde.

Die Störung der Immunfunktionen resultiert aus einer Hemmung der Entwicklung von - für die Abwehr von Infektionen erforderlichen - T-Lymphozyten. Unbehandelt versterben die meisten Kinder mit SCID innerhalb von ein bis zwei Jahren. Ohne ein Screening wird SCID bei Kindern ohne eine auffällige Familienanamnese erst symptomatisch durch pathologische Infektanfälligkeit und Infektionskomplikationen entdeckt. Mit der allogenen Knochenmark- oder

Stammzelltransplantation gibt es für erkrankte Kinder eine etablierte kurative Therapie zur Rekonstitution einer intakten Immunfunktion. Zum Zeitpunkt der Knochenmark- oder Stammzelltransplantation sollten jedoch möglichst noch keine Infektionen vorliegen. Daher ist es wichtig, dass der Immundefekt möglichst früh diagnostiziert und die Kinder bis zur Stammzelltransplantation durch präventive und supportive Maßnahmen stabilisiert werden. Hierzu zählen strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen, sofortiges Abstillen, Prophylaxe opportunistischer Infektionen sowie weitere Maßnahmen wie die Supplementation von Immunglobulinen, Bestrahlung von Bluttransfusionen oder der Verzicht auf Lebendimpfungen.

Für den Endpunkt Mortalität ist von einem dramatischen Effekt zugunsten eines früheren Beginns versus eines späteren Beginns einer infektionsprophylaktischen Therapie auszugehen. Der positive prädiktive Wert (PPV) für ein SCID-Screening durch die Bestimmung von TREC aus Filterkartenblut zeigt, dass der Test auf SCID grundsätzlich geeignet ist, Kinder mit SCID zu identifizieren.

Ein früher Diagnosezeitpunkt vermindert bei den betroffenen Neugeborenen v.a. das Expositionsrisiko gegenüber lebensbedrohlichen Infektionserregern. Dadurch wird eine frühere Behandlung (z.B. Stammzelltransplantation) ermöglicht. Dies kann zur vollständigen Ausheilung dieser Erkrankung führen.

Ein positiver Screeningbefund wird durch weitere, gut etablierte Laboranalysen abgeklärt. Die Abklärungsdiagnostik umfasst in der Regel zwei Stufen. Die erste Stufe kann in einem wohnortnahen Klinikum erfolgen. Hierbei kann zeitnah eine Analyse des Blutes (Durchflusszytometer) vorgenommen werden. Zur weiteren Abklärung erfolgt eine Aufnahme in einer spezialisierten immunologischen Einrichtung, in der nach AWMF-Leitlinie eine Diagnostik und Behandlung durchgeführt wird.

Bei einem positiven Screeningbefund müssen – wie auch bei dem jetzigen Erweiterten Neugeborenen-Screening – negative psychische Folgen und Belastungen der Eltern für den Zeitraum zwischen einem positiven Screeningbefund und dem Ergebnis der Abklärungsdiagnostik beachtet und minimiert werden.

### **3. Gesetzliche Stellungnahmeverfahren**

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

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung hat am 28. Juni 2018 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5, 5a und § 92 Abs. 7d SGB V beschlossen. Am 28. Juni 2018 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 26. Juli 2018 eingeleitet.

##### **Stellungnahme der Bundesärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V**

Die Bundesärztekammer hat am 26. Juli 2018 eine Stellungnahme abgegeben.

##### **Stellungnahme der Bundeszahnärztekammer gemäß § 91 Abs. 5 SGB V**

Die Bundeszahnärztekammer hat keine Stellungnahme abgegeben.

##### **Stellungnahme der Bundesbeauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit gemäß § 91 Abs. 5a SGB V**

Die Bundesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit hat keine Stellungnahme abgegeben.

##### **Stellungnahmen gemäß § 92 Abs. 7d SGB V**

Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik hat am 17. Juli 2018 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft hat am 20. Juli 2018 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin hat am 25. Juli 2018 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin hat am 26. Juli 2018 eine Stellungnahme abgegeben.

Die nachfolgenden einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften wurde über ihr Stellungnahmerecht mit Schreiben vom 28. Juni 2018 informiert, haben aber keine Stellungnahme abgegeben:

- Deutsche Gesellschaft für Gentherapie
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Deutsche Gesellschaft für Immunogenetik
- Deutsche Gesellschaft für Immunologie
- Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektologie
- Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin
- Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin
- Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Die nachfolgenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften wurden von der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften zusätzlich ausgewählt.

- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie
- Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie & -diabetologie
- Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in med. Laboratorien
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- & Stoffwechselkrankheiten
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie
- Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

Keine der oben genannten Fachgesellschaften hat eine Stellungnahme abgegeben.

Die ImmunoIVD AB hat am 2. Juli 2018 eine Stellungnahme abgegeben.

Die PerkinElmer LAS GmbH hat keine Stellungnahme abgegeben.

### **Stellungnahme im Einzelfall gemäß 1. Kapitel § 8 Absatz 2 Satz 1 Buchstabe a) Verfo G-BA**

Die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening hat am 25. Juli 2018 eine Stellungnahme abgegeben.

### **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 20. Juli 2018 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.

### **3.3 Würdigung der Stellungnahmen**

Der UA MB hat sich in seiner Sitzung am 27. September 2018 mit den schriftlichen Stellungnahmen auseinandergesetzt (vgl. Übersicht zur Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen; siehe Anlage 3 zu den Tragenden Gründen). Aus den Stellungnahmen haben sich Änderungen des Beschlusses ergeben. Diese beziehen sich insbesondere auf redaktionelle Änderungen in der Elterninformation sowie den Start des Screenings nach Inkrafttreten des Beschlusses (siehe Anlage 3). Demnach sind diese Änderungen erst nach Ablauf von sechs Monaten ab ihrem Inkrafttreten anzuwenden. Den Laboren soll dadurch ermöglicht werden, in einem angemessenen Zeitraum die Beschaffung notwendiger Geräte und die Implementierung der Methode gewährleisten zu können.

Der UA MB hat sich mit den Hinweisen zu den Inhalten der Tragenden Gründe befasst und Änderungen in diesem Dokument vorgenommen. Diese beziehen sich insbesondere auf den abgebildeten Screening-Algorithmus. Hier sind die Angaben zu den modellhaften Zahlenwerten angepasst worden. Zusätzlich wird auf den Qualitätsmarker  $\beta$ -Actin hingewiesen sowie eine Klarstellung des Zweit-Screenings bei Frühgeborenen vorgenommen. Die Darstellung der Zusatzbefunde wurde überarbeitet.

Es wird auf die Würdigungen der Stellungnahmen zum Beschlussentwurf und die darin vorgenommenen Änderungen verwiesen (siehe Anlage 3).

Von dem Recht zur mündlichen Anhörung haben

- die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
- die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
- die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening
- die Gendiagnostik-Kommission
- die ImmunoIVD AB

Gebrauch gemacht (siehe Würdigung mdl. Stellungnahmen; Anlage 4 zu den Tragenden Gründen).

#### **4. Bürokratiekostenermittlung**

Mit der Ergänzung des Erweiterten Neugeborenen-Screenings um ein Screening zur Früherkennung von SCID ergeben sich keine neuen Informationspflichten für Leistungserbringer. § 22 Abs. 2 bzw. Abs. 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 eines SCID nur wenige positive Befunde p.a. zu erwarten sind, sind die zusätzlichen Bürokratiekosten vernachlässigbar gering.

## 5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
26.11.2014		Antrag des GKV-SV auf Bewertung eines Screenings auf schwere angeborene Immundefekte („SCID-Screening“) bei Neugeborenen gemäß § 135 Absatz 1 SGB V in Verbindung mit § 26 SGB V
19.02.2015	Plenum	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens auf Bewertung eines Screenings auf schwere angeborene Immundefekte („SCID-Screening“) bei Neugeborenen gemäß § 135 Absatz 1 SGB V in Verbindung mit § 26 SGB V
30.07.2015	UA MB	Beschluss zur Veröffentlichung des Beratungsthemas ‚Bewertung eines Screenings auf schwere angeborene Immundefekte („SCID-Screening“) bei Neugeborenen gemäß § 135 Absatz 1 SGB V in Verbindung mit § 26 SGB V‘ im Bundesanzeiger
30.07.2015	UA MB	Beauftragung des IQWiG mit der Bewertung eines SCID-Screenings bei Neugeborenen gemäß §§ 139b Absatz 1 S. 1 i.V.m. 139a Absatz 3 SGB V
16.11.2016		Vorlage des IQWiG-Abschlussberichtes S15-02 ‚Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) bei Neugeborenen‘
23.03.2017	UA MB	Bestellung von Sachverständigen
14.07.2017	AG Kinder-RL	Expertenanhörung mit Sachverständigen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung angeborener schwerer kombinierter Immundefekte mittels TREC und KREC
28.06.2018	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

27.09.2018	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
08.11.2018	UA MB	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen, Abschluss der vorbereitenden Beratungen, Beschlussempfehlung
22.11.2018	<i>Plenum</i>	<i>Beschlussfassung</i>
<i>TT. Monat JJJJ</i>		<i>Prüfung des Beschlusses durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V</i>
<i>TT. Monat JJJJ</i>		<i>Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger</i>
<i>TT. Monat JJJJ</i>		<i>Inkrafttreten des Beschlusses</i>

## 6. Fazit

Aufgrund der ersten Einschätzungen, der Erkenntnisse der Nutzenbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der Fachberatung Medizin sowie unter zusätzlicher Einbindung von Experten erfolgte eine ausführliche Nutzen-Schadensabwägung und Prüfung, ob und wie das Screening von Neugeborenen zur Früherkennung von SCID in das bestehende Erweiterte Neugeborenen-Screening als eine 14. Stoffwechselzielerkrankung integriert werden kann.

Im Ergebnis soll das Screening von Neugeborenen zur Früherkennung von SCID in das bestehende Erweiterte Neugeborenen-Screening als 14. Zielerkrankung integriert werden. Die Abklärungsdiagnostik sowie die weitere engmaschige Betreuung können von spezialisierten immunologischen Einrichtungen übernommen werden.

Berlin, den 22. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **Anlagen**

**Anlage I IQWiG Abschlussbericht; Stand: 16.11.2016**

**Anlage II Expertenanhörung (aktueller Stand inkl. aller Nachfragen)**

**Anlage III Übersicht Würdigung schriftliche Stellungnahmen**

**Anlage IV Würdigung mündliche Stellungnahmen**

IQWiG-Berichte – Nr. 463

# **Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) bei Neugeborenen**

## **Abschlussbericht**

Auftrag: S15-02  
Version: 1.0  
Stand: 16.11.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) bei Neugeborenen

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

30.07.2015

**Interne Auftragsnummer:**

S15-02

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A8 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### **Externe Sachverständige**

- Michael Borte, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum St. Georg gGmbH, Leipzig
- Tim Mathes, Monika Becker, Dawid Pieper, Institut für Forschung in der Operativen Medizin, Universität Witten / Herdecke, Köln

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

#### **Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>**

- Anne Rummer
- Elke Hausner
- Lina Rodenhäuser
- Stefan Sauerland
- Wiebke Sieben

**Schlagwörter:** Neugeborenen-Screening, Transplantation, schwerer kombinierter Immundefekt, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Neonatal Screening, Transplantation, Severe Combined Immunodeficiency, Benefit Assessment, Systematic Review

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-screensings auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) in Kombination mit einer kurativen Therapie (allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation) im Vergleich zu keinem SCID-Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### ***Fazit***

Das Neugeborenencreening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) in Kombination mit einer infektionsprophylaktischen Therapie, die in eine kurative Therapie mündet, zeigt einen Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Für den Endpunkt Mortalität wird ein dramatischer Effekt zugunsten eines früheren versus einen späteren Beginn einer infektionsprophylaktischen Therapie beschrieben. Die Datenlage aus den Studien zur diagnostischen Güte reichte nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen. Der positive prädiktive Wert (PPV) für ein SCID-Screening durch die Bestimmung von T-Cell Receptor Excision Circles (TREC) aus Filterkartenblut zeigt, dass der Test auf SCID grundsätzlich geeignet ist, Kinder mit SCID zu identifizieren. Unklar ist, wie viele Kinder nicht gefunden werden.

Diese Ergebnisse stützen sich auf 3 nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn sowie 5 Studien zur diagnostischen Güte, die mittels Linked-Evidence-Ansatz zusammengeführt wurden. Sämtliche Studien weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Eine in Frankreich laufende vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette, in der auch Daten zur Sensitivität und Spezifität erhoben werden sollen, lässt Ergebnisse zur Beantwortung der Nutzenfrage des SCID-Screenings erwarten; Daten werden bis Juni 2018 erhoben.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>6</b>
4.2.1 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette.....	6
4.2.2 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn.....	7
4.2.3 Studien zur diagnostischen Güte.....	8
<b>4.3 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte / Zielgrößen</b> ..	<b>10</b>
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene</b> .....	<b>11</b>
<b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten</b> .....	<b>12</b>
4.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität.....	12
4.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität (Infektionen).....	13
<b>4.6 Ergebnisse zur diagnostischen Güte</b> .....	<b>13</b>
<b>4.7 Studien unklarer Relevanz</b> .....	<b>14</b>
<b>4.8 Landkarte der Beleglage</b> .....	<b>14</b>
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>15</b>
<b>6 Fazit</b> .....	<b>18</b>
<b>Details des Berichts</b> .....	<b>19</b>
<b>A1 Projektverlauf</b> .....	<b>19</b>
<b>A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>19</b>
<b>A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>20</b>
<b>A2 Details der Methoden</b> .....	<b>21</b>
<b>A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan</b> .....	<b>21</b>
A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette in die Untersuchung.....	21
A2.1.1.1 Population.....	21
A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	22

A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	22
A2.1.1.4	Studientypen .....	22
A2.1.1.5	Studiendauer .....	23
A2.1.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette).....	23
A2.1.2	Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn in die Untersuchung.....	23
A2.1.2.1	Population .....	24
A2.1.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	24
A2.1.2.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	24
A2.1.2.4	Studientypen .....	24
A2.1.2.5	Studiendauer .....	24
A2.1.2.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn).....	24
A2.1.3	Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung.....	25
A2.1.3.1	Population .....	25
A2.1.3.2	Indextest.....	25
A2.1.3.3	Referenztest.....	25
A2.1.3.4	Zielgrößen .....	25
A2.1.3.5	Studientypen .....	26
A2.1.3.6	Studiendauer .....	26
A2.1.3.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte).....	26
A2.1.4	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	27
A2.1.5	Informationsbeschaffung .....	27
A2.1.5.1	Bibliografische Recherche .....	27
A2.1.5.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	28
A2.1.5.2.1	Systematische Übersichten.....	28
A2.1.5.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	28
A2.1.5.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen .....	28
A2.1.5.2.4	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	28
A2.1.5.2.5	Informationen aus Anhörungen.....	28
A2.1.5.3	Selektion relevanter Studien .....	29
A2.1.6	Informationsbewertung.....	29

A2.1.6.1	Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien .....	29
A2.1.6.2	Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte .....	31
A2.1.7	Informationssynthese und -analyse .....	31
A2.1.7.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	31
A2.1.7.2	Meta-Analysen .....	32
A2.1.7.2.1	Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien.....	32
A2.1.7.2.2	Meta-Analysen für Studien zur diagnostischen Güte.....	32
A2.1.7.3	Aussagen zur Beleglage .....	33
A2.1.7.4	Sensitivitätsanalysen .....	34
A2.1.7.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	34
<b>A2.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....</b>	<b>35</b>
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
<b>A3.1</b>	<b>Informationsbeschaffung.....</b>	<b>36</b>
A3.1.1	Primäre Suchquellen.....	36
A3.1.1.1	Bibliografische Recherche .....	36
A3.1.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	37
A3.1.2	Weitere Suchquellen.....	38
A3.1.2.1	Systematische Übersichten .....	39
A3.1.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	39
A3.1.2.3	Anhörung .....	39
A3.1.2.4	Autorenanfragen.....	39
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	40
A3.1.4	Studien unklarer Relevanz.....	41
<b>A3.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette .....</b>	<b>42</b>
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	42
A3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	43
<b>A3.3</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte.....</b>	<b>43</b>
<b>A3.4</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn .....</b>	<b>44</b>
A3.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen – Studien zum Therapiebeginn .....	44
A3.4.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Studien zum Therapiebeginn .....	48
<b>A3.5</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte aus vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn .....</b>	<b>49</b>
A3.5.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Mortalität und Morbidität.....	50
A3.5.2	Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität .....	52
A3.5.3	Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität (Infektionen).....	53

A3.5.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
<b>A3.6</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte .....</b>	<b>55</b>
A3.6.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	55
A3.6.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials .....	63
A3.6.2.1	Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2.....	63
A3.6.2.2	Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2 .....	65
<b>A3.7</b>	<b>Ergebnisse zu den Zielgrößen .....</b>	<b>65</b>
A3.7.1	Meta-Analysen.....	68
A3.7.2	Sensitivitätsanalysen.....	68
A3.7.3	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	68
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>69</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>	<b>69</b>
<b>A4.2</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens .....</b>	<b>70</b>
<b>A4.3</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen .....</b>	<b>71</b>
A4.3.1	Würdigung des zusätzlichen Arguments: Gentherapie bei ADA-SCID .....	71
A4.3.2	Würdigung der zusätzlichen Argumente zum relevanten Studienpool .....	72
A4.3.2.1	Berücksichtigung von Kwan 2014 und Pai 2014.....	72
A4.3.2.2	Berücksichtigung von Grazioli 2014, la Marca 2014 und Speckmann 2012.....	73
A4.3.3	Würdigung des zusätzlichen Arguments: Ergebnis der Nutzenbewertung .....	73
<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>74</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>81</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>81</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>82</b>
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>82</b>
<b>A7</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>89</b>
<b>A7.1</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>89</b>
A7.1.1	Embase.....	89
A7.1.2	MEDLINE .....	90
A7.1.3	PubMed.....	91
A7.1.4	The Cochrane Library.....	92
<b>A7.2</b>	<b>Suche in Studienregistern.....</b>	<b>93</b>
A7.2.1	ClinicalTrials.gov .....	93
A7.2.2	EU Clinical Trials Register.....	93
A7.2.3	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.....	93
<b>A8</b>	<b>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>	<b>94</b>
<b>A8.1</b>	<b>Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen ...</b>	<b>94</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Matrix der Endpunkte .....	11
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette) .....	23
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn) .....	25
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte) .....	27
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	34
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz .....	38
Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen .....	40
Tabelle 8: Studienpool .....	41
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Studie zur Screeningkette .....	42
Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in der Studie – Studie zur Screeningkette .....	43
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie zur Screeningkette .....	43
Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention .....	43
Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien zum Therapiebeginn .....	45
Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten – Studien zum Therapiebeginn .....	46
Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zum Therapiebeginn .....	47
Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen – Studien zum Therapiebeginn .....	48
Tabelle 17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien zum Therapiebeginn .....	49
Tabelle 18: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit .....	50
Tabelle 19: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Mortalität .....	51
Tabelle 20: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Morbidität .....	51
Tabelle 21: Ergebnisse – Mortalität .....	53
Tabelle 22: Ergebnisse – Morbidität .....	54
Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien zur Testgüte .....	56
Tabelle 24: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien – Studien zur Testgüte .....	58
Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zur Testgüte .....	58
Tabelle 26: Charakterisierung von Index- und Referenztest .....	59
Tabelle 27: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2 .....	64
Tabelle 28: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2 .....	65
Tabelle 29: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des Screeningtests auf SCID .....	67

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	37
Abbildung 2: Gepoolter Gesamteffekt Therapiebeginn .....	53

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADA	Adenosindeaminase
ELVIS	Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe (Akronym)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Zulassungsbehörde)
GARFIELD	Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung (Akronym)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GVHD	Graft-versus-Host-Disease
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KREC	Kappa-deleting Recombination Excision Circles
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PNP	Purinnucleosidphosphorylase
PPV	Positive predictive Value (positiver prädiktiver Wert)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCID	Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt)
TREC	T-Cell Receptor Excision Circles
VOPT	Verification of only positive Testers
ZAP70	Zeta-Chain-associated Protein 70 kDa

## 1 Hintergrund

Der schwere kombinierte Immundefekt (Severe combined Immunodeficiency, SCID) beschreibt eine Gruppe genetischer Erkrankungen, die durch ein völliges Fehlen der Immunabwehr charakterisiert sind. Wie viele Kinder in Deutschland mit SCID geboren werden, ist nicht bekannt. Statistiken der gesetzlichen Krankenversicherung berichten für 2013 von 21 Fällen bei unter 1-jährigen Kindern [1]. Hierzu passen Daten aus USA und Großbritannien, wo eine Inzidenz von 1:30 000 bis 58 000 errechnet wurde [2-4].

Die Störung der Immunfunktionen resultiert aus einer Hemmung der Entwicklung von für die Abwehr von Infektionen erforderlichen T-Lymphozyten (T-Zellen), je nach zugrunde liegendem genetischen Defekt begleitet von einem Fehlen auch der B-Lymphozyten (B-Zellen) sowie der NK-Lymphozyten (NK-Zellen). International erfolgt die Einteilung nach Immunphänotyp in die Gruppen  $T^+B^+$  und  $T^+B^-$  [5]. In der ICD-10 sind unter der Gruppe der SCID retikuläre Dysgenese und Adenosindeaminase(ADA)-Mangel (beide  $T^+B^-$ ) als eigene Ziffern angeführt. Eine weitere Gruppe bildet hier der Purinnucleosidphosphorylase(PNP)-Mangel ( $T^+B^{\text{variabel}}$ ) [6]. Andere Einteilungen folgen pathogenetischen Kriterien, also nach zugrunde liegendem Gendefekt [7].

Die klinische Manifestation ist von der Erregerexposition abhängig. Kinder mit SCID weisen aufgrund der fehlenden Immunabwehr bereits im Säuglingsalter eine pathologische Infektanfälligkeit sowie Infektionskomplikationen mit hoher Neigung zu opportunistischen und rekurrenden Infektionen auf. Lebendimpfungen wie zum Beispiel die in der Schutzimpfungs-Richtlinie des G-BA vorgesehene Rotavirus-Impfung [8] sind bei diesen Kindern kontraindiziert [7,9], Gleiches gilt für die Transfusion unbestrahlter Blutprodukte [7,10,11].

In der Leitlinie „Diagnostik von primären Immundefekten“ haben die Verfasser die klinischen Kriterien für die Diagnose primärer Immundefekte, die auch SCID umfassen, anhand der Akronyme ELVIS (für: Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe) und GARFIELD (für: Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation und chronische Darmentzündung) gelistet [12], weiter werden Gedeihstörung sowie eine auffällige Familienanamnese und Konsanguinität genannt [7,12,13]. Der Immunstatus gibt Aufschluss über die zugrunde liegende Erkrankung. Dieser wird mittels einer speziellen immunologischen Labordiagnostik bestimmt, und zwar durch Lymphozytenphänotypisierung (auch: Berechnung der absoluten Lymphozytenzahlen, Lymphocyte counts); ferner wird ein antikörperbasiertes Nachweisverfahren beschrieben, Enzyme-linked Immunosorbent Assay [4,14]. Charakteristisch für SCID ist eine T-Zell-Lymphopenie [13]; als Grenzwert werden Werte zwischen 25 und 252 Zellen/ $\mu$ l abhängig von der angewandten Methode angegeben [15-18]. Bei Verdacht auf ADA- und PNP-Mangel kann die Diagnostik ferner über Enzymbestimmungen erfolgen [4,14]. Darüber hinaus sind molekulargenetische Untersuchungen Bestandteil der Diagnostik [7,10,12].

Unbehandelt sterben die meisten Kinder mit SCID innerhalb von 1 bis 2 Jahren [4,7,9,10].

Etablierte kurative Therapie ist die allogene Knochenmark- [7] oder Stammzelltransplantation zur Rekonstitution einer intakten Immunfunktion [4]. Bei ADA- und PNP-Mangel kommen als Behandlungsalternativen grundsätzlich eine Enzyersatz- und Gentherapie in Betracht, wobei Erstere nicht kurativ ist und Letztere sich noch im Entwicklungsstadium befindet ([19]; zur Zulassung eines Gentherapeutikums zur Behandlung von ADA-SCID siehe [20]). Bereits vor Einleitung einer kurativen Therapie müssen die Kinder durch präventive und supportive Maßnahmen stabilisiert werden; hierzu zählen strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen, Prophylaxe opportunistischer Infektionen sowie weitere Maßnahmen wie die Supplementation von Immunglobulinen, Bestrahlung von Bluttransfusionen oder der Verzicht auf Lebendimpfungen [7,9,10].

In Deutschland werden Neugeborene entsprechend dem erweiterten Neugeborenencreening der Kinder-Richtlinien des G-BA [21] auf die dort genannten Zielkrankheiten untersucht. Dazu wird im Alter von 48 bis 72 Lebensstunden Filterkartenblut gewonnen (Probe aus nativem Venen- oder Fersenblut, das auf Filterpapierkarten aufgetropft und getrocknet wird). Diese Probe könnte ebenfalls zur Bestimmung der T- bzw. T- und B-Zell-Defizienz verwendet werden. Mittels Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) könnten hieraus T-Cell Receptor Excision Circles (TREC) und bei Bestimmung der B-Zell-Defizienz Kappa-deleting Recombination Excision Circles (KREC) quantifiziert werden. TREC und KREC sind kleine ringförmige DNA-Fragmente, die bei der Biosynthese des T- beziehungsweise B-Zell-Rezeptors als Abfallprodukte entstehen und deren Anzahl im Blut mit der Zahl frisch entstehender naiver T- beziehungsweise B-Zellen korreliert. Darüber hinaus ist es möglich, für den methodischen Erfolg der Messung von TREC- und KREC-Kopien Beta-Actin als Kontrollmarker zu quantifizieren [4,9].

Seit 2010 wird in den USA auf SCID gescreent, wobei dort das Blut allein auf TREC untersucht wird [3,18]. Eine zusätzliche Bestimmung von KREC dient der Entdeckung bestimmter SCID-Erkrankungen, die allein durch TREC nicht auffallen, beispielsweise in Hinblick auf den ADA-Mangel [9]. Grundsätzlich erlaubt das Screening auf SCID auch die Identifizierung von Neugeborenen mit anderen Immundefizienzen als SCID [9].

Ziel eines Neugeborenencreenings auf SCID ist die Identifikation von betroffenen Kindern vor der ersten Infektion und die frühzeitige Einleitung einer idealerweise kurativen Therapie.

## **2 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-screensings auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) in Kombination mit einer kurativen Therapie (allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation) im Vergleich zu keinem SCID-Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### 3 Methoden

In die Nutzenbewertung wurden vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette eingeschlossen. Für den Fall, dass solche Studien nicht oder in nicht ausreichender Qualität vorliegen sollten, war eine Bewertung vergleichender Interventionsstudien zum Therapiebeginn sowie von Studien zur diagnostischen Güte als die einzelnen Bausteine der Screeningkette vorgesehen (Linked Evidence).

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

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung anhand vergleichender Interventionsstudien der Screeningkette bildeten Neugeborene. Die Prüflintervention bildete das SCID-Screening bei Neugeborenen unter Verwendung von Filterpapierkarten. Als Vergleichsintervention galt die Neugeborenenversorgung ohne SCID-Screening.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),
- Morbidität (z. B. Infektionen oder Organschäden, Transplantationen),
- Krankenhausaufenthalte (insbesondere auch solche in Umkehrisolierung),
- Entwicklungsstörungen (z. B. Störungen der kognitiven, psychosozialen, emotionalen, grob- und feinmotorischen Entwicklung),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes (gemessen z. B. durch Proxy Rating).

Es sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Sofern die auf RCTs basierende Datenlage zur Nutzenbewertung nicht ausreichte, wurden auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

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

Es wurde der Nutzen eines früheren gegenüber dem eines späteren Therapiebeginns erfasst. Eingeschlossen wurden vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn. Die Zielpopulation bildeten Neugeborene mit SCID, deren Diagnosestellung übertragbar sein musste auf die einer Screeningsituation. Als Vergleichsintervention galt ein späterer Therapiebeginn. Es wurden die oben unter „Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette“ genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Neben RCTs wurden vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

### **Studien zur diagnostischen Güte**

In die Bewertung wurden Studien mit Neugeborenen eingeschlossen. Der Indextest war die Testung auf SCID unter Verwendung von Filterpapierkarten. Den Referenztest bildeten die Lymphozytenphänotypisierung beziehungsweise Enzymbestimmung und/oder die genetische Analyse sowie, bei unauffälligem Befund, zusätzlich die Nachbeobachtung. Eingeschlossen wurden Studien, aus denen personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte in Hinblick auf die Entdeckung von SCID ableitbar waren.

### **Literaturrecherche**

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie durch den G-BA übermittelte Dokumente und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Dokumente gesichtet. Zudem wurden die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab 12 Publikationen zu 12 Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 15.08.2016 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurden keine zusätzlichen relevanten Dokumente identifiziert. Informationen aus Autorenanfragen flossen in die Bewertung ein.

Es wurde 1 Studie identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Des Weiteren wurden 5 laufende Studien identifiziert.

Insgesamt wurden somit 12 Studien (12 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

### 4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die Nutzenbewertung wurden vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette herangezogen. Für den Fall, dass diese nicht in ausreichender Anzahl oder Qualität vorlagen, waren sodann vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn sowie Studien zur diagnostischen Güte heranzuziehen.

#### 4.2.1 Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Als einzige vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette wurde die retrospektive Analyse zur Bestimmung der Kosteneffektivität eines Neugeborenen Screenings auf SCID von **Kubiak 2014** [22] eingeschlossen. Die Studie verglich zwischen Behandlungszentren, die in US-amerikanischen Bundesstaaten mit oder ohne SCID-Screening liegen. In den Analysen betrachteten die Autoren jedoch den Vergleich zwischen einer früheren und späteren Behandlung ( $< 3,5$  versus  $\geq 3,5$  Monate Lebensalter). Wegen der Angabe zur Art der Diagnose (Screening oder kein Screening) und der Möglichkeit, dies dem Therapiezeitpunkt zuzuordnen, konnte diese Studie als vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette eingeschlossen werden.

Die Ergebnisse der Studie sind allerdings nicht interpretierbar und werden in diesem Bericht nicht dargestellt. Es ist nicht berichtet, zu welchem Zeitpunkt innerhalb der 6-jährigen Studienlaufzeit (2005 bis 2011) die Neugeborenen eingeschlossen wurden. Für die mittels Screening identifizierten Kinder (Interventionsgruppe) ergibt sich dies aus dem Zeitpunkt der Einführung des Screenings im August 2010 [23]. So ist davon auszugehen, dass sie erst gegen Ende des Studienzeitraums gefunden wurden und ihre Nachbeobachtungszeit deutlich kürzer sein kann als die der Babys in der Vergleichsgruppe. Somit kann der Gruppenunterschied in den berichteten Endpunkten nicht auf einen Zeitraum bezogen werden und damit ist die Vergleichbarkeit der Nachbeobachtungsdauer in den Gruppen unklar. Ferner können die

Ergebnisse für die berichteten Endpunkte (abgesehen von der Mortalität) nicht eindeutig den Gruppen Screening / kein Screening zugeordnet werden.

#### 4.2.2 Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Als vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn wurden 3 Studien eingeschlossen.

In der vergleichenden retrospektiven Datenanalyse **Brown 2011** [24] waren 108 Kinder aus 2 Krankenhäusern in England (UK) mit SCID eingeschlossen, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Die Gruppe mit früherem Therapiebeginn bildeten Kinder, die aufgrund einer positiven Familienhistorie, meistens aufgrund eines betroffenen Geschwisterkindes, pränatal oder bei der Geburt getestet wurden und bei denen SCID diagnostiziert wurde (n = 60). Die betroffenen Geschwisterkinder (oder andere Verwandte) bildeten die Vergleichsgruppe der späteren Intervention. Ihre Diagnose war erst nach auffälliger Symptomatik erfolgt (n = 48). Damit ging eine Selektion der Studienteilnehmer einher, da so allein bis dahin überlebende Kinder eingeschlossen wurden. Der Therapiezeitpunkt selbst ist nicht berichtet. Die Nachbeobachtungsdauer ist ebenfalls nicht berichtet. In dieser Publikation werden die Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität (vor und nach Transplantation) und Morbidität berichtet, wobei für die Morbidität (Infektionen) in der Vergleichsgruppe für einen Großteil der Kinder (n = 19) Angaben fehlen.

In der retrospektiven / prospektiven Studie **Myers 2002** [25] wird von 117 Kindern mit Stammzelltransplantation aufgrund diagnostiziertem SCID berichtet. Das Hauptaugenmerk der Studie liegt auf dem Vergleich der Entwicklung des Immunsystems bei Kindern, die vor beziehungsweise nach dem 28. Lebenstag transplantiert wurden. Alle Kinder der Gruppe früherer Therapiebeginn (vor dem 28. Lebenstag, n = 21) waren aufgrund einer positiven Familienhistorie pränatal oder bei der Geburt diagnostiziert worden; der Diagnosezeitpunkt der Gruppe mit späterem Therapiebeginn (nach dem 28. Lebenstag, n = 96) ist nicht berichtet. Die Nachbeobachtungsdauer ist auch in dieser Studie nicht berichtet. Da die Autoren in ihre Auswertung nur die Überlebenden der Vergleichsgruppe eingeschlossen haben, werden vorliegend nur die Daten für den Endpunkt Mortalität berichtet.

In der vergleichenden retrospektiven Kohortenstudie **Cuvelier 2016** [26] konnten für den interessierenden Vergleich Daten von 8 Kindern herangezogen werden. Es handelte sich um Kinder aus 6 mennonitischen Familien jeweils mit Zeta-Chain-associated Protein 70 kDa Deficiency (ZAP70-Defizienz, SCID im Sinne des Berichts), von denen 2 aufgrund positiver Familienhistorie asymptomatisch identifiziert und innerhalb der ersten beiden Lebensmonate transplantiert wurden. Als patientenrelevante Endpunkte werden Daten zur Mortalität sowie Morbidität (Infektionen zum Zeitpunkt der Transplantation) berichtet. Da die Autoren das einzige verstorbene Kind aus der Analyse ausgeschlossen haben, bei dem das Vorliegen eines SCID nicht abschließend diagnostiziert wurde, und darüber hinaus eine Zuordnung zu einer der Gruppen nicht möglich ist, waren die Daten zur Mortalität nicht interpretierbar. In der Studie werden weitere Endpunkte zur Morbidität (zum Beispiel Graft-versus-Host-Disease

[GVHD], Anzahl Transplantationen) berichtet. Da nur insgesamt 8 Kinder in dieser Studie untersucht wurden, kann sie in Bezug auf Endpunkte, zu denen keine weiteren Studien Daten berichtet haben, keine belastbare Datengrundlage für die Nutzenbewertung beitragen. Auf die Darstellung wird daher verzichtet.

#### 4.2.3 Studien zur diagnostischen Güte

Es wurden 8 Studien zur diagnostischen Güte eingeschlossen [17,23,27-32]. Bei allen Studien handelt es sich um prospektive Kohortenstudien, in denen ausschließlich die positiven Testergebnisse verifiziert wurden (VOPT). Die Ergebnisse von 3 dieser Studien [17,28,29] werden in diesem Bericht wie nachfolgend erläutert nicht dargestellt.

Von den 8 Studien berichten 5 die Ergebnisse des um ein SCID-Screening erweiterten Neugeborenen Screenings in einzelnen Staaten der USA bzw. der Navajo-Nation [17,23,27-29]. Die Screeningalgorithmen unterscheiden sich im Detail in Hinblick auf die Trennwerte sowie auf den Einsatz von Kontrollmarkern zur Prüfung der Probenqualität. Übereinstimmend wurden aber jeweils Proben aus beim Neugeborenen Screening gewonnenem Filterkartenblut genommen, um diese auf die Anzahl von TRECs als Marker für SCID zu testen.

**Kwan 2015** beschreibt die Ergebnisse des SCID-Screenings von Februar 2012 bis Juli 2014 in Navajo Nation, USA, einer Population, die sich durch eine sehr hohe Inzidenz von SCIDs auszeichnet [27]. Ergebnisse aus dem vorangehenden Zeitraum seit März 2009 beziehen sich auf die vorgeschaltete Pilotstudie, die in der vorliegenden Auswertung aufgrund des explorativen Charakters keine Berücksichtigung finden. Im Rahmen der Anwendungsstudie wurde das Filterkartenblut von 6100 Neugeborenen getestet. Der Screeningalgorithmus sah eine 2-stufige Messung bei auffälligem ersten Testergebnis vor (Trennwert der 1. Messung: 40 TRECs, Trennwert der 2. Messung: 25 TRECs). Neugeborene ohne nachweisbare TRECs wurden als „testpositiv“ oder mit einem Nachweis von 1 bis 25 TRECs als „vermutlich testpositiv“ sofort dem Referenztest zugewiesen, andernfalls folgte eine Wiederholungsmessung. Auf ein abschließend auffälliges Testergebnis folgte als Referenztest neben einer klinischen Untersuchung die Erstellung eines immunologischen Profils.

In einer früheren Studie berichtet **Kwan 2013** [23] die Ergebnisse der ersten beiden Jahre nach der Einführung des SCID-Screenings in Kalifornien, USA. Von August 2010 bis August 2012 durchliefen 993 724 Neugeborene das Screening. Wie beim Screening an der Navajo-Population sah der Screeningalgorithmus eine 2-stufige Messung vor. Abweichungen gab es bei der Interpretation der Testergebnisse, indem Testergebnisse mit  $\leq 5$  TRECs bereits als positiv galten. Abschließend positive Testergebnisse wurden anhand einer Vollblutanalyse (großes Blutbild) mittels Durchflusszytometrie oder einer Lymphozytensubgruppenbestimmung verifiziert.

**Vogel 2014** [28] beschreibt die Ergebnisse der ersten beiden Jahre des 2010 in New York State, USA eingeführten SCID-Screenings (September 2010 bis September 2012). In dieser Zeit durchliefen 485 912 Neugeborene das Screening. Der Fokus der Publikation liegt auf der

Beschreibung der Methode zur Probenanalyse sowie des Follow-up-Prozesses. Dazu gehörte die Modifizierung des ursprünglich auf  $\leq 200$  TRECs (Durchschnittswert von 3 Messungen) angesetzten Trennwertes: Während der Studienlaufzeit fügte die Forschergruppe zur Optimierung der Testergebnisse zunächst eine sogenannte *borderline*-Kategorie hinzu (150–200 TRECs), die dann nochmals angepasst wurde (125–200 TRECs). Als Referenztest diente eine Vollblutanalyse mittels Durchflusszytometrie; abweichend konnte die Zellaktivierung mittels Mitogentest bestimmt, eine Chromosomenanalyse oder ein Gentest durchgeführt werden. Um die Studienergebnisse trotz der Änderungen des Trennwertes zur Bestimmung der diagnostischen Güte des Tests verwenden zu können, sollten die Ergebnisse für einen konstanten Trennwert von  $\leq 200$  TRECs herangezogen werden. Allerdings wurde in der Studie nur etwa die Hälfte der positiven Testergebnisse und damit für eine Bewertung der diagnostischen Güte nicht ausreichend viele in diesem Sinne auffällige Testergebnisse verifiziert. Die Studienergebnisse können daher nicht zur Beschreibung der diagnostischen Güte verwendet werden und werden vorliegend nicht dargestellt.

Die Studie **Routes 2009** [17] berichtet die Ergebnisse des ersten Jahres nach der Einführung des SCID-Screenings in Wisconsin, USA von Januar bis Dezember 2008, in dem 71 000 Neugeborene gescreent wurden. Auch in Wisconsin wurden Proben aus Filterkartenblut auf die Anzahl von TRECs als Marker für SCID getestet. Bei Unterschreiten des Trennwertes von 25 TRECs war eine 2. Messung vorgesehen. Abschließend auffällige Messergebnisse waren anhand einer Lymphozytensubgruppenanalyse mittels Durchflusszytometrie als Referenztest zu überprüfen. Dieser Referenztest wurde allerdings nur unvollständig angewendet. Ursache hierfür ist bei Berücksichtigung sowohl früh- als auch termingeborener Kinder in erster Linie die hohe Anzahl von Todesfällen ohne Angabe der Todesursache, bei der das positive Screeningergebnis nicht mittels Referenztest bestätigt wurde: Insgesamt haben nur 11 von 42 positiv getesteten Neugeborenen den Referenztest erhalten. Damit wurden weniger als 70 % der positiven Screeningergebnisse verifiziert. Daher sind die Daten nicht in die Nutzenbewertung eingeflossen.

Die Studie **Verbsky 2012** [29] berichtet von den ersten 3 Jahren nach der Einführung des Screenings in Wisconsin, USA von Januar 2008 bis Dezember 2011. Die für die vorliegende Bewertung nicht verwertbaren Ergebnisse von Routes 2009 [17] (siehe oben) sind hiervon umfasst; insgesamt haben im 2 Jahre längeren Studienzeitraum 207 696 Neugeborene das SCID-Screening im Rahmen des Neugeborenencreenings durchlaufen. Nach einer Laufzeit von 19 Monaten wurde der ursprüngliche Trennwert von  $< 25$  TRECs aufgrund der geringen Anzahl identifizierter Kinder mit einem als *abnormal* klassifizierten Testergebnis auf  $< 40$  TRECs angehoben. Eine Ergebnisdarstellung, die eine Zuordnung der Testergebnisse zu den verwendeten Trennwerten erlaubt, fehlt in der Publikation ebenso wie eine Darstellung des Patientenflusses inklusive der Angabe und Erläuterung der Anzahl der durchgeführten sowie nicht durchgeführten Referenztests. Aus diesem Grund sind auch die Ergebnisse dieser Studie für die Bewertung der diagnostischen Güte des SCID-Screenings nicht verwertbar und werden nicht dargestellt.

**Chien 2015** [30] berichtet von dem in Taiwan, im University Hospital Newborn Screening Center, in das reguläre Neugeborenen-Screening integrierten SCID-Screening. Zwischen Mai 2010 und Dezember 2011 wurden 106 391 Neugeborene unter Verwendung von Proben aus Filterkartenblut durch eine Bestimmung der Anzahl von TRECs auf SCID getestet. Der Trennwert war bei der 2-stufigen Testung auf  $< 40$  TRECs festgelegt. Bei Unterschreiten des Trennwertes (zwischen  $> 0$  und  $40$  TRECs) galt das Testergebnis als *inconclusive*; sofern der Wiederholungstest das Ergebnis bestätigte, galt der Test als positiv. Abweichend hiervon wurde bei  $0$  TRECs bereits in der ersten Messung von einem positiven Testergebnis ausgegangen. Der Referenztest bestand bei positivem Testergebnis aus einer Vollblutanalyse (großes Blutbild mittels Durchflusszytometrie) sowie einem Test auf das Mikrodeletionssyndrom 22q11.2, mit dem der Nachweis beispielsweise des DiGeorge-Syndroms möglich ist, aber auch anderer Krankheiten, die nicht unter SCID fallen (sogenannter TUPLE1-Test). Neugeborene mit Testergebnissen, die als *inconclusive* gewertet wurden, erhielten nur den TUPLE1-Test.

**Kanegae 2016** [31] beschreibt die Ergebnisse eines SCID-Screenings von 8682 Neugeborenen in 2 Krankenhäusern in Brasilien, wobei Angaben zum Zeitraum fehlen. Filterkartenblut von Neugeborenen wurde auf TRECs getestet. Der Testalgorithmus sah auch hier eine 2-stufige Messung vor, wobei der Trennwert bei  $< 30$  TRECS lag. Ein abschließend positives Testergebnis wurde mittels Vollblutanalyse sowie Lymphozytensubgruppenanalyse auf T-, B- und NK-Zellen verifiziert.

Als einzige der eingeschlossenen Studien berichtet **de Felipe 2016** [32] von einem kombinierten SCID-Screening, bei dem anhand von Proben aus Filterkartenblut aus dem regulären Neugeborenen-Screening neben TRECs auch KRECs quantifiziert wurden. Berichtet werden Daten von 5160 Neugeborenen von Februar 2014 bis März 2015 in Sevilla, Spanien. Als Trennwerte sind  $< 6$  TRECs und / oder  $< 4$  KRECs pro Probe angegeben. Der 3-stufige Screeningalgorithmus sah bei Unterschreiten der Trennwerte Wiederholungsmessungen vor; abschließend positive Testergebnisse wurden anhand einer Lymphozytensubgruppenanalyse mittels Durchflusszytometrie überprüft. Die Ergebnisse dieser Studie umfassen die Ergebnisse einer dazugehörigen Pilotstudie [33], in der der Trennwert mehrfach angepasst wurde. Mit Entwicklung und Überprüfung des Trennwertes anhand eines sich überschneidenden Samples sind zur Bewertung der diagnostischen Güte nur die um die Daten aus der Pilotstudie bereinigten Ergebnisse aus de Felipe 2016 verwertbar.

### 4.3 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte / Zielgrößen

Aus **Kubiak 2014** [22] als **vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette** konnten keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten verwertet werden.

Aus 3 **Studien zum Vergleich früherer versus späteren Therapiebeginn** konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Aus der Studie **Brown 2011** [24] konnten Daten zur Mortalität und Morbidität (Infektionen) verwendet werden. Die Studie **Myers 2002** [25] berichtet für die Vergleichsgruppe nur Endpunkte für die Überlebenden nach der Transplantation. Daher waren für die Nutzenbewertung aus dieser Studie nur die Daten zum Endpunkt Mortalität verwertbar. Aus der Studie **Cuvelier 2016** [26] waren für die Nutzenbewertung Daten zur Morbidität heranzuziehen (Infektionen zum Zeitpunkt der Transplantation).

Daten zu den Endpunkten Krankenhausaufenthalte, Entwicklungsstörungen, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten, sofern berichtet, aus keiner Studie verwertet werden.

Tabelle 1: Matrix der Endpunkte

Studie	Endpunkte							
	Mortalität	Infektionen	Graft-versus-Host Reaktion	Erneute Transplantation	Krankenhausaufenthalte	Entwicklungsstörungen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte
Brown 2011	•	•						
Myers 2002	•							
Cuvelier 2016		•	(•) <sup>a</sup>	(•) <sup>a</sup>				
a: Da nur insgesamt 8 Kinder in dieser Studie untersucht wurden, kann sie in Bezug auf Endpunkte, zu denen keine weiteren Studien Daten berichtet haben, keine belastbare Datengrundlage für die Nutzenbewertung beitragen. Auf die Darstellung wird daher verzichtet.								

Aus 5 Studien zur diagnostischen Güte (**Kwan 2015** [27], **Kwan 2013** [23], **Chien 2015** [30], **Kanegae 2016** [31] und **de Felipe 2016** [32]) wurden Daten für die Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund des durchgängig gewählten VOPT-Designs konnte ausschließlich der positive prädiktive Wert (PPV) als Maß der diagnostischen Güte bewertet werden.

#### 4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die 3 Studien zum **Vergleich früherer versus späteren Therapiebeginn** als hoch eingestuft, dies unter anderem deshalb, weil es sich nicht um randomisierte Studien handelte. Einer der weiteren Gründe lag in der

unzureichenden Beschreibung des zeitlichen Versatzes von Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe.

Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlug sich direkt auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene (Mortalität und Morbidität) nieder.

Auch die **Studien zur diagnostischen Güte**, deren Ergebnisse für die Nutzenbewertung herangezogen werden konnten, wurden auf Studienebene jeweils mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Dies lag zum einen daran, dass der in den Studien zur Überprüfung positiver Testergebnisse angewandte Referenztest, die Durchflusszytometrie, einen Beurteilungsspielraum lässt. Damit blieb unklar, inwieweit sich die Kenntnis des Screeningtestergebnisses auf die Interpretation des Referenztestes auswirkte. Hinzu kam übereinstimmend die jeweils unzureichende Beschreibung des Patientenflusses.

## 4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

### 4.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität

Es liegen Daten aus 2 Studien vor.

Die Ergebnisse zur Mortalität aus der Studie **Brown 2011** [24] zeigen bei Neugeborenen mit positiver Familienhistorie einen dramatischen Effekt zugunsten des früheren Therapiebeginns im Sinne eines früheren Behandlungsbeginns mit Infektionsprophylaxe (nicht: Transplantationszeitpunkt; der ist in dieser Studie nicht berichtet) im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn. Berichtet werden insgesamt 6 Todesfälle bei 60 eingeschlossenen Patienten (10 %) in der Interventionsgruppe versus 29 Todesfälle bei 48 eingeschlossenen Patienten (60 %) in der Vergleichsgruppe. Der Gruppenunterschied zeigt mit einem Odds Ratio von 0,07 (95 %-KI [0,03; 0,20]) einen p-Wert von  $< 0,001$ . Es lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des früheren Behandlungsbeginns im Sinne einer Infektionsprophylaxe, gefolgt von einer Stammzelltransplantation, ableiten.

In dieser Studie sind die Ergebnisse danach aufgeschlüsselt, wann die Patienten verstorben sind (vor oder nach der Transplantation). Vor der Transplantation verstarb 1 Patient (1,8 %) in der Interventionsgruppe im Vergleich zu 17 Patienten (35 %) in der Vergleichsgruppe, womit der Gruppenunterschied hier bei einem Odds Ratio von 0,03 (95 %-KI [0,00; 0,24]) und wiederum einem p-Wert von  $< 0,001$  liegt. Für den Zeitpunkt nach der Transplantation errechnet sich ein Odds Ratio von 0,27 (95 %-KI [0,09; 0,84]) und ein p-Wert von 0,019.

Die Ergebnisse aus der Studie **Myers 2002** [25] zeigen zwar keinen dramatischen Effekt, gleichwohl zeigt sich – ebenfalls bei Neugeborenen mit positiver Familienhistorie – ein deutlicher Vorteil einer früheren im Vergleich zu einer späteren Transplantation ( $< / > 3,5$  Lebensmonate). Von 21 Patienten der Interventionsgruppe verstarb 1 Patient (5 %); in der Vergleichsgruppe von 96 Patienten verstarben 25 Patienten (26 %). In dieser Studie zeigt der Gruppenunterschied einen p-Wert von 0,080 und ein Odds Ratio von 0,14 (95 %-KI [0,02; 1,11]). Diese Ergebnisse stützen den bei Brown 2011 gezeigten Effekt eines früheren

Behandlungsbegins, auch wenn bei Myers 2002 der Zeitpunkt der Transplantation und nicht derjenige der Infektionsprophylaxe Gegenstand der Untersuchung war.

Der gepoolte Gesamteffekt beider Studien zeigt einen p-Wert von  $< 0,001$  (Odds Ratio 0,08, 95 %-KI [0,03; 0,21]) und ist damit statistisch signifikant zugunsten eines früheren Therapiebeginns. Diese Gesamtbetrachtung lässt außer Acht, dass in beiden Studien der Beginn unterschiedlicher Therapien (Zeitpunkt der Infektionsprophylaxe einerseits und Zeitpunkt der Stammzelltransplantation andererseits) untersucht wurde.

Die Ergebnissicherheit der Studien war aufgrund des Studiendesigns und des hohen Verzerrungspotenzials als gering einzustufen. Es handelte sich um retrospektiv aus der Praxis erhobene Daten mit unzureichender Beschreibung des zeitlichen Versatzes bezüglich des Patienteneinschlusses in die beiden Gruppen, der Dauer der Nachbeobachtung, des Patientenflusses und der Vollständigkeit der Daten. Insgesamt war für den früheren Therapiebeginn ein Anhaltspunkt für einen Nutzen abzuleiten, bezogen auf den früheren Beginn einer in eine kurative Therapie mündenden infektionsprophylaktischen Behandlung.

#### 4.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität (Infektionen)

In den Bericht sind Daten aus 2 Studien eingeflossen. Daten aus der Studie **Brown 2011** [24] zur Morbidität liegen nur unvollständig vor (Infektionen; der konkrete Zeitpunkt der Infektionen ist nicht angegeben). In der Interventionsgruppe wurden die Daten für 3 von 60 Patienten als „nicht verfügbar“ angegeben, in der Vergleichsgruppe für 19 von 48 Patienten. Gleichwohl konnte eine eigene (konservative) Sensitivitätsanalyse gerechnet werden, in der die Ereignisse auf die vollständigen Gruppen und nicht nur auf die tatsächlich nachbeobachteten Patienten bezogen wurden. Damit waren aus der Interventionsgruppe mit 60 Patienten 10 Patienten mit Infektionen der Vergleichsgruppe mit 48 Patienten und 26 Ereignissen gegenüberzustellen. Dieser Vergleich zeigt einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied mit einem p-Wert  $< 0,001$  bei einem Odds Ratio von 0,17 (95 %-KI [0,07; 0,41]).

Aus der Studie **Cuvelier 2016** [26] wurden Daten zu Infektionen zum Zeitpunkt der Transplantation herangezogen. Hier bestand die Interventionsgruppe aus 2 Kindern jeweils ohne Infektion zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation und die Vergleichsgruppe aus 6 Kindern, von denen 5 zum Zeitpunkt der Transplantation einen Infekt hatten. Der Vergleich zeigt einen statistisch nicht signifikanten Gruppenunterschied mit einem p-Wert von 0,055 bei einem Odds Ratio von 0,05 (95 %-KI [0; 1,87]).

Bezogen auf den Endpunkt Morbidität ist keine Nutzensaussage möglich.

#### 4.6 Ergebnisse zur diagnostischen Güte

Aus 5 von 8 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte wurden die Daten zur Berechnung des PPV herangezogen. Angaben zur Berechnung der Sensitivität und Spezifität fehlen.

Aus den Angaben in **Kwan 2015** wurde für den Indextest ein PPV von 100 % berechnet (95 %-KI [39,8; 100], bei 4 richtig-positiven von 4 positiven Testergebnissen). Wesentlich niedriger liegt der PPV, der aus den anderen verwertbaren Studien berechnet wurde. Aus **Kwan 2013** wurde ein PPV von 7,5 % berechnet (95 %-KI [3,9; 12,7], bei 12 richtig-positiven von 161 positiven Testergebnissen). Der PPV aus den Daten von **Chien 2015** liegt bei 8,3 % (95 %-KI [1,0; 27,0], bei 2 richtig-positiven von 24 positiven Testergebnissen). Einen PPV von 0 zeigen **Kanegae 2016** (95 %-KI [0; 70,8]) und **de Felipe 2016** (95 %-KI [0; 60,2]) mit jeweils 0 richtig-positiven Testergebnissen von 3 bzw. 4 nachbeobachteten positiven Testergebnissen.

Die Ergebnisse der ausgewerteten Studien sind heterogen. Zu beachten ist, dass die Navajo-Population aus der Studie **Kwan 2015** eine 30-fach höhere Prävalenz für SCID aufweist als „übliche“ Populationen [27], und auch **Chien 2015** berichtet von einer vergleichsweise hohen Prävalenz für SCID in Taiwan. Die Ergebnisse der mit Abstand größten Studie **Kwan 2013** entsprechen am ehesten dem, was bei einer Anwendung des Tests in Deutschland erwartet werden kann.

Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.

#### 4.7 Studien unklarer Relevanz

Über die Studienregisterrecherche wurde 1 in Frankreich laufende multizentrische nicht randomisierte Vergleichsstudie identifiziert [34]. Diese untersucht zum einen die Testgüte der TREC-Messung aus Filterkartenblut, wobei über Transplantationszentren und Sterberegister auch die Sensitivität des Tests festgestellt werden soll. Als Zweites wird der Effekt des SCID-Screenings evaluiert, indem die Behandlungsergebnisse von Kindern verglichen werden, bei denen mit oder ohne ein Screening ein SCID festgestellt wird. Die Datenerhebung soll Mitte 2018 abgeschlossen werden.

#### 4.8 Landkarte der Beleglage

Auf die Darstellung der Landkarte der Beleglage wird aufgrund der übersichtlichen Evidenzlage verzichtet.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität zeigen einen Anhaltspunkt für einen Nutzen. Auf Basis der Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität ist eine Nutzensaussage nicht möglich, gleichwohl stützen sie dieses Ergebnis.

Die Ergebnisse der Studien zur Testgüte zeigen, dass ein TREC-basierter Test auf SCID geeignet ist, Neugeborene mit SCID zu identifizieren, aber auch falsch-positive Befunde erbringt. Daten zur Anzahl falsch-negativer Ergebnisse liegen nicht vor.

## 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Der schwere kombinierte Immundefekt ist eine seltene und schwere Erkrankung. Die Methodik zur Bewertung des Nutzens eines Screenings auf SCID wurde daher durch die Möglichkeit der Nutzenbewertung auch mittels Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette und durch den Einschluss von Studien niedriger Evidenzstufen weit gefasst.

Angesichts der Tatsache, dass seit 2008 sukzessive in 39 Bundesstaaten in den USA ein SCID-Screening in die Neugeborenenversorgung implementiert wurde (Stand Juni 2016 [35]) und parallel Register mit SCID-Fällen geführt werden [35,36], war zu erwarten, dass Ergebnisse des SCID-Screenings entweder mit Daten aus nicht screenenden Bundesstaaten oder auch historisch verglichen werden. Gleichwohl wurde nur 1 vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette identifiziert; deren Daten waren nicht interpretierbar.

Zur Nutzenbewertung wurden daher die einzelnen Bausteine der Screeningkette bewertet (Linked-Evidence-Ansatz).

2 der eingeschlossenen Studien zum Vergleich zwischen früherem und späterem Behandlungsbeginn verglichen die Therapieergebnisse jeweils zwischen einem Neugeborenen mit positiver SCID-Familienanamnese und dem älteren Verwandten, bei dem kein SCID-Verdacht bestand und SCID daher erst nach Symptomeintritt diagnostiziert wurde. Bei einer weiteren Studie bestand die Interventionsgruppe ebenfalls aus aufgrund positiver Familienhistorie asymptomatisch identifizierten Kindern. Auch wenn das Testen auf SCID bei familiär bekanntem SCID-Risiko kein SCID-Screening darstellt, können die Studienergebnisse dennoch als übertragbar auf die Screeningsituation gelten, weil mehrfach in einer Familie auftretende SCID-Fälle sich in Bezug auf den Schweregrad, den Verlauf und die Therapie offenbar nicht von einzeln (oder erstmalig) auftretenden SCID-Fällen unterscheiden. Als Zweites muss darauf hingewiesen werden, dass 1 Studie einen Nutzen eines früheren Behandlungsbeginns (infektionsprophylaktische Therapie) anzeigt, dass dies aber nicht bedeutet, dass SCID-Patienten von einer möglichst frühen *kurativen* Therapie (in der Regel Knochenmark- oder Stammzelltransplantation) profitieren. Die Frage nach dem optimalen Transplantationszeitpunkt und der Notwendigkeit einer Chemotherapie bei Neugeborenen mit SCID wird derzeit kontrovers diskutiert [3,37,38].

Dass für die frühzeitige Infektionsprophylaxe sofort nach einer SCID-Diagnose zur Vermeidung schwerer oder gar tödlicher Infektionen lediglich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet werden konnte, liegt an den Unklarheiten der ausschlaggebenden Studie **Brown 2011** [24]. Neben dem nicht randomisierten Design sind weitere methodische Probleme der Studie zu bedenken, nämlich die möglicherweise erhebliche zeitliche Nichtparallelität der Gruppen, die fehlenden Angaben zum Transplantationszeitpunkt und die unklare Dauer der Nachbeobachtung.

Die Datenlage aus den Studien zur diagnostischen Güte reicht nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen; die Anzahl der falsch- und richtig-negativen Befunde ist unklar.

Die aus den eingeschlossenen Studien ermittelten PPV weisen eine maximale Spannbreite auf, wobei für den deutschen Versorgungskontext davon auszugehen ist, dass in Anlehnung an die mit Abstand größte Studie Kwan 2013 mit dem Screening ein PPV im Bereich zwischen 4 % und 13 % zu erwarten ist.

Die eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte beschränken sich mit 1 Ausnahme auf einen SCID-Test mittels TREC-Quantifizierung. Die Studie zum kombinierten Test auf TREC und KREC [32] zeigt mangels richtig-positiver Testergebnisse einen PPV von 0. Eine weitere Studie zu dem kombinierten Test, die durch einen der Autoren unaufgefordert überlassen wurde [39], wurde nicht eingeschlossen, weil dies einer systematischen, nicht selektiven Informationsbeschaffung widersprochen hätte [40]. Die Autoren berichten von 3 Neugeborenen mit SCID, die in einem kombinierten TREC- und KREC-Screening von knapp 60 000 Neugeborenen identifiziert worden waren. Sie berichten weiter von 61 Fällen, in denen sich der SCID-Verdacht nach positivem Testergebnis nicht bestätigt hatte. Die Ergebnisse dieser noch nicht veröffentlichten Studie liegen im Rahmen der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte. Ergebnisse weiterer Studien zum kombinierten TREC- und KREC-Test sind zu erwarten.

Eine Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen von falsch-positiven, richtig-positiven, falsch-negativen sowie richtig-negativen Befunden war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Falsch-positive Screeningbefunde, die grob geschätzt auf Basis der vorhanden Daten mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 1:10 zu erwarten sind, können (psychische) Belastungen der Eltern für den Zeitraum bis zur Abklärung durch Vollblutanalysen und eine genetische Analyse auslösen. Die Vor- und Nachteile einer früheren Behandlung von Kindern mit anderen Pathologien als SCID, die durch das SCID-Screening identifiziert wurden, können auf Basis der eingeschlossenen Studien nicht beurteilt werden. Schädliche Folgen falsch-negativer Testergebnisse sind dann denkbar, wenn Eltern oder medizinisches Personal bei anderweitigen Anzeichen für SCID diesem Verdacht wegen des unauffälligen Testergebnisses nicht mithilfe weiterer abklärender Diagnostik nachgehen. Bei falsch-negativem Untersuchungsergebnis wäre es mithin möglich, dass notwendige medizinische Interventionen verzögert werden. Allerdings sollte von dieser Konstellation in der Praxis nicht auszugehen sein. Weil ein negatives Testergebnis Neugeborene nicht von den übrigen Untersuchungen nach bisherigem diagnostischem Standard ausschließt, sollten Neugeborene mit falsch-negativem Ergebnis aus einem SCID-Screening keinen Schaden zu erwarten haben im Vergleich zu einer Diagnosestrategie ohne SCID-Screening.

Insgesamt ist im deutschen Versorgungskontext bei Zugrundelegung der vorhandenen Daten zur Prävalenz (siehe Kapitel 1) davon auszugehen, dass ein SCID-Screening aller Neugeborenen mittels TREC aus Filterkartenblut bei jährlich 700 000 Geburten bestenfalls alle etwa 20 bis 30 erkrankten Neugeborenen identifizieren könnte, von denen etwa ein Drittel (geschätzt mit sehr großer Unsicherheit) durch einen früheren Behandlungsbeginn vor dem Tod bewahrt werden könnte.

Für das Vereinigte Königreich wurde keine Empfehlung für die Einführung des Screenings ausgesprochen, und zwar aufgrund fehlender Informationen zur Epidemiologie, zur Testgüte und zum Umgang mit falsch-positiven Befunden sowie aufgrund der offenen Frage der klinischen und der Kosteneffektivität [4] – obwohl ein Vorteil einer früheren Therapie festgestellt wurde. Überlegungen laufen noch in verschiedenen europäischen Ländern; in Frankreich [34], Spanien [32,33], Norwegen, Schweden und den Niederlanden laufen derzeit Pilotprojekte oder sind angekündigt.

## 6 Fazit

Das Neugeborenen Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) in Kombination mit einer infektionsprophylaktischen Therapie, die in eine kurative Therapie mündet, zeigt einen Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Für den Endpunkt Mortalität wird ein dramatischer Effekt zugunsten eines früheren versus einen späteren Beginn einer infektionsprophylaktischen Therapie beschrieben. Die Datenlage aus den Studien zur diagnostischen Güte reichte nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen. Der positive prädiktive Wert (PPV) für ein SCID-Screening durch die Bestimmung von T-Cell Receptor Excision Circles (TREC) aus Filterkartenblut zeigt, dass der Test auf SCID grundsätzlich geeignet ist, Kinder mit SCID zu identifizieren. Unklar ist, wie viele Kinder nicht gefunden werden.

Diese Ergebnisse stützen sich auf 3 nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn sowie 5 Studien zur diagnostischen Güte, die mittels Linked-Evidence-Ansatz zusammengeführt wurden. Sämtliche Studien weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Eine in Frankreich laufende vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette, in der auch Daten zur Sensitivität und Spezifität erhoben werden sollen, lässt Ergebnisse zur Beantwortung der Nutzenfrage des SCID-Screenings erwarten; Daten werden bis Juni 2018 erhoben.

## **Details des Berichts**

### **A1 Projektverlauf**

#### **A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 30.07.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines Screenings auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) bei Neugeborenen beauftragt.

Der Beschluss zur Auftragserteilung des G-BA nennt als Gegenstand der Nutzenbewertung ein Screening auf „schwere angeborene Immundefekte (SCID-Screening) bei Neugeborenen“. Aus der Konkretisierung des Auftrags des G-BA vom 30.07.2015 geht hervor, dass sich die Nutzenbewertung auf ein Screening auf schwere kombinierte Immundefekte beziehen soll. Da das im Beschluss zur Auftragserteilung verwendete Akronym SCID (Severe combined Immunodeficiency) ebenfalls kombinierte Immundefekte beschreibt, bezieht sich auch die Nutzenbewertung auf angeborene kombinierte Immundefekte.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 24.09.2015 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 23.11.2015 wurde am 10.12.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 13.01.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 18.02.2016) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 21.07.2016, wurde am 29.07.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 26.08.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument

„Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

## **A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

- Konferenzabstracts wurden im Rahmen der bibliografischen Recherche ausgeschlossen.

Im Abschnitt „Bibliografische Recherche“ (A2.1.5.1) wurde ergänzt, dass Konferenzabstracts im Rahmen der bibliografischen Recherche ausgeschlossen werden.

### **Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Etwaige methodische Spezifizierungen und Änderungen werden in Abschnitt A2.2 beschrieben.

Darüber hinaus ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

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

Etwaige methodische Spezifizierung und Änderungen werden detailliert in Abschnitt A2.2 beschrieben.

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich darüber hinaus folgende Änderungen:

- In Kapitel 1 wurde aufgrund einer Stellungnahme der Verweis auf ein zwischenzeitlich zugelassenes Gentherapeutikum zur Behandlung von ADA-SCID aufgenommen.
- In Tabelle 17 wurde der Eintrag zum Verzerrungspotenzial („keine sonstigen Aspekte“) korrigiert. Eine inhaltliche Änderung der Bewertung ist damit nicht verbunden.
- Im Rahmen der Nachrecherche wurden 2 neu einzuschließende Studien identifiziert und im Abschlussbericht berücksichtigt. Entsprechende Ergänzungen finden sich in den Kapiteln 4, 5, 6 und A3. Die Ergebnisse der neu eingeschlossenen Studien hatten keine inhaltlichen Auswirkungen auf das Fazit.
- Nach Abschluss der systematischen Recherche ging die Antwort auf eine zum Vorbericht versandte Autorenanfrage ein (de Felipe 2016 [32]). Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Abschlussbericht ebenfalls berücksichtigt. Auch diese Ergebnisse hatten keine inhaltlichen Auswirkungen auf das Fazit.
- In Kapitel 5 wird auf ein eingereichtes Studienmanuskript hingewiesen, das durch einen der Autoren unaufgefordert überlassen wurde [39]. Die Studie wurde nicht eingeschlossen, weil dies einer systematischen, nicht selektiven Informationsbeschaffung widersprochen hätte.

## **A2 Details der Methoden**

### **A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan**

#### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette**

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien der gesamten Screeningkette mit einer (idealerweise randomisierten) Zuteilung von Personen zu einer Strategie mit beziehungsweise ohne Anwendung der Screeningmaßnahme und der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte bewerten [40]. In einer solchen Studie erhalten die Neugeborenen in der Kontrollgruppe kein SCID-Screening. Die der Interventionsgruppe zugeteilten Neugeborenen erhalten ein SCID-Screening und werden entsprechend dem Untersuchungsergebnis des SCID-Screenings gegebenenfalls diagnostischer Abklärung und Therapie zugewiesen.

Liegen weder randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) noch nicht randomisierte Interventionsstudien vor, können im Rahmen dieser Fragestellung vergleichende Studien mit niedrigerem Evidenzniveau hinzugezogen werden. Auf Basis dieser Studien sind Nutzensaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen.

#### **Nutzenbewertung anhand von vergleichenden Studien zum Therapiebeginn und Studien zur Bewertung der diagnostischen Güte**

Liegen vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, kann eine Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Für die Nutzenbewertung werden gesundheitsbezogene Konsequenzen für falsch-positive, richtig-positive, falsch-negative sowie richtig-negative Befunde gegenübergestellt, der Nutzen eines frühen gegenüber einem späten Therapiebeginn erfasst und die diagnostische Güte untersucht. Der Nutzen des Screenings kann dann dadurch abgeleitet werden, dass ein früherer gegenüber einem späteren Therapiebeginn Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest entsprechend der Gegenüberstellung eine hinreichende diagnostische Güte aufweist. Dazu werden vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn und Studien zur diagnostischen Güte herangezogen. Liegen weder RCTs noch nicht randomisierte Interventionsstudien zur Vorverlegung des Therapiebeginns vor, können vergleichende Studien mit niedrigerem Evidenzniveau hinzugezogen werden. Auf Basis dieser sind Nutzensaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen.

#### **A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette in die Untersuchung**

##### **A2.1.1.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

#### **A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention ist das SCID-Screening bei Neugeborenen. Dafür werden die im Rahmen der Neugeborenenuntersuchung eingesetzten Filterpapierkarten verwendet. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in den Kinder-Richtlinien genannten Zeitrahmen übertragbar sein. Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Beide müssen an einer unabhängigen Stichprobe entwickelt worden sein. Als Vergleichsintervention gilt kein Screening. Die Therapie besteht in einer allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation zur Rekonstitution einer intakten Immunfunktion (siehe Kapitel 1).

#### **A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),
- Morbidität (z. B. Infektionen oder Organschäden, Transplantationen),
- Krankenhausaufenthalte (insbesondere auch solche in Umkehrisolierung),
- Entwicklungsstörungen (z. B. Störungen der kognitiven, psychosozialen, emotionalen, grob- und feinmotorischen Entwicklung),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes (gemessen z. B. durch Proxy Rating).

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

#### **A2.1.1.4 Studientypen**

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Aufgrund der Seltenheit von SCID scheinen RCTs und nicht randomisierte Interventionsstudien für die unter A2.1.1.2 genannte Intervention kaum erwartbar. Gleichzeitig erscheint es denkbar, dass die zu prüfende Intervention einen dramatischen Effekt aufweist, der sich auch in Studien mit niedrigerem Evidenzniveau nicht allein durch Verzerrung erklären lässt. Wenn die auf RCTs und nicht randomisierten Interventionsstudien basierende Datenlage nicht reicht, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden des SCID-Screenings bei Neugeborenen mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können, werden zu dieser Fragestellung daher auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung

einfließen. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls stärken. Auf Basis solcher Studien sind Nutzensaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen.

#### **A2.1.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette)**

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

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
INS1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
INS2	Prüfintervention: Neugeborenencreening auf SCID unter Verwendung von Filterpapierkarten (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
INS3	Vergleichsintervention: kein Neugeborenencreening auf SCID (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
INS4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
INS5	Studientypen: RCT, nicht randomisierte Interventionsstudien, Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich)
INS6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [41] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [42], TREND- [43] oder STROBE-Statements [44] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; RCT: Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt); STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs.</p>	

#### **A2.1.2 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn in die Untersuchung**

Studien, die einen früheren versus einen späteren Therapiebeginn vergleichen, werden im Rahmen des vorliegenden Berichts systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn vergleichende Interventionsstudien zur Screeningkette nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vorliegen.

#### **A2.1.2.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Patienten mit SCID aufgenommen. Die Diagnosestellung bei Patienten mit früherem Therapiebeginn muss auf die Screeningsituation übertragbar sein.

#### **A2.1.2.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention bildet ein früherer Therapiebeginn. Als Vergleichsintervention gilt ein späterer Therapiebeginn. Bezüglich der Definitionen von „früherem Therapiebeginn“ und „späterem Therapiebeginn“ bestehen keine Einschränkungen, jedoch dürfen die eingesetzten Therapiemethoden zwischen Prüf- und Vergleichsintervention keine wesentlichen Unterschiede aufweisen. Die Therapie besteht in einer allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation zur Rekonstitution einer intakten Immunfunktion (siehe Kapitel 1).

#### **A2.1.2.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden die unter Abschnitt A2.1.1.3 genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet.

#### **A2.1.2.4 Studientypen**

Aufgrund der Seltenheit von SCID scheinen RCTs und nicht randomisierte Interventionsstudien für die unter Abschnitt A2.1.2.2 genannte Intervention und alle unter Abschnitt A2.1.2.3 genannten Endpunkte kaum erwartbar. Gleichzeitig erscheint es denkbar, dass die zu prüfende Intervention mit früherem Therapiebeginn einen dramatischen Effekt gegenüber der Vergleichsintervention mit späterem Therapiebeginn aufweist, der sich auch in vergleichenden Studien mit niedrigerem Evidenzniveau nicht allein durch Verzerrung erklären lässt. Daher werden zu dieser Fragestellung auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Auf Basis dieser sind Nutzensaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen.

#### **A2.1.2.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.2.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn)**

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

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
INT1	Patienten mit SCID (siehe auch Abschnitt A2.1.2.1)
INT2	Prüfintervention: frühere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2)
INT3	Vergleichsintervention: spätere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2)
INT4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.2.3 formuliert
INT5	Studientypen: Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich)
INT6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [41] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [42], TREND- [43] oder STROBE-Statements [44] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt); STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

### **A2.1.3 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung**

#### **A2.1.3.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

#### **A2.1.3.2 Indextest**

Indextest ist die Testung auf SCID unter Verwendung von Filterpapierkarten. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in den Kinder-Richtlinien des G-BA genannten Zeitrahmen übertragbar sein. Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Beide müssen an einer unabhängigen Stichprobe entwickelt worden sein.

#### **A2.1.3.3 Referenztest**

Referenztest sind die Lymphozytenphänotypisierung beziehungsweise (bei ADA- und PNP-Mangel) Enzymbestimmungen (siehe Kapitel 1) und / oder die genetische Analyse sowie bei unauffälligem Befund zusätzlich die Nachbeobachtung.

#### **A2.1.3.4 Zielgrößen**

Eingeschlossen werden Studien, aus denen personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung von SCID ableitbar sind.

#### **A2.1.3.5 Studientypen**

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Erkennung von SCID bei Neugeborenen möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Neugeborenen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert und auf SCID gescreent wurde, zeitnah (Querschnittsdesign) mit dem Referenztest (nach-)untersucht beziehungsweise bei unauffälligem Befund nachbeobachtet werden. Dabei sind ein konsekutiver Einschluss der Neugeborenen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

Ist die Datenlage aus solchen Studien unzureichend, werden in die vorliegende Bewertung aufgrund der Seltenheit von SCID sowohl diagnostische retrospektive Kohorten- als auch diagnostische Fall-Kontrollstudien aufgenommen.

Ist die Datenlage aus Studien, die sowohl positive als auch negative Ergebnisse mit dem Referenztest direkt überprüfen (komplette Verifikation) unzureichend, können Studien im VOPT-Design (VOPT: Verification of only positive Testers) herangezogen werden. Dabei werden alle positiven Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest untersucht [45]. Eine Bewertung der testnegativen Fälle und damit eine Bestimmung der Sensitivität oder Spezifität des Tests sind mit solchen Studien nicht möglich.

#### **A2.1.3.6 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.3.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)**

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

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

<b>Einschlusskriterien</b>	
D1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.1.3.1)
D2	Indextests: Testung auf SCID bei Neugeborenen unter Verwendung von Filterpapierkarten (siehe auch Abschnitt A2.1.3.2)
D3	Referenztest: Lymphozytenphänotypisierung beziehungsweise Enzymbestimmungen, genetische Analyse, Nachbeobachtung (siehe auch Abschnitt A2.1.3.3)
D4	Zielgrößen: personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.1.3.4)
D5	diagnostische Kohorten- und Fall-Kontrollstudien (siehe auch Abschnitt A2.1.3.5)
D6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [46] oder STROBE-Statements [44] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt); STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

#### **A2.1.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für die Einschlusskriterien INS1, INT1 und D1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium INS1, INT1 beziehungsweise D1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % die Einschlusskriterien INS2, INT2 und D2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie beziehungsweise Indextest bei Diagnosestudien) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium INS3 und INT3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

#### **A2.1.5 Informationsbeschaffung**

##### **A2.1.5.1 Bibliografische Recherche**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

Konferenzabstracts werden im Rahmen der bibliografischen Recherche ausgeschlossen.

#### **A2.1.5.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt A2.1.5.3).

##### **A2.1.5.2.1 Systematische Übersichten**

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

##### **A2.1.5.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov, World Health Organization.
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

##### **A2.1.5.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen**

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

##### **A2.1.5.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen**

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

##### **A2.1.5.2.5 Informationen aus Anhörungen**

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### **A2.1.5.3 Selektion relevanter Studien**

#### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

#### **Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen**

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

### **A2.1.6 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

#### **A2.1.6.1 Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Besonderes Augenmerk wird auf die Abbildung unterschiedlicher Screeningstrategien sowie die Auswirkung des SCID-

Screenings auf andere als schwere kombinierte Immundefekte gerichtet, sofern sich den eingeschlossenen Studien Informationen hierzu entnehmen lassen.

### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

#### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

#### **B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

#### **A2.1.6.2 Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte**

##### **Datenextraktion**

Aus den Unterlagen zu den Studien, die die unter A2.1.3 beschriebenen Einschlusskriterien erfüllen, werden Informationen in standardisierte Tabellen extrahiert. Besonderes Augenmerk wird auf die Abbildung unterschiedlicher Screeningstrategien sowie die Auswirkung des SCID-Screenings auf andere als schwere kombinierte Immundefekte gerichtet, sofern sich den eingeschlossenen Studien Informationen hierzu entnehmen lassen.

##### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [47]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur diagnostischen Güte wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der diagnostischen Güte. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

#### **A2.1.7 Informationssynthese und -analyse**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

##### **A2.1.7.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (bei Interventionsstudien) und Zielgrößen (bei Studien zur diagnostischen Güte) werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [48].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [49].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

### **A2.1.7.2 Meta-Analysen**

#### **A2.1.7.2.1 Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien**

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [50]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [51].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [52]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.7.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.7.5).

#### **A2.1.7.2.2 Meta-Analysen für Studien zur diagnostischen Güte**

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [53] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Meta-Analyse durchgeführt [54]. Die

Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [55,56]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen in der Regel nicht dargestellt.

Falls die bivariate Meta-Analyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Meta-Analyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen dargestellt [57].

In Ausnahmefällen, wie beispielsweise beim Vorliegen von mehreren großen Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, werden die Ergebnisse geeigneter univariater statistischer Tests, das heißt für die Sensitivität und Spezifität getrennt, dargestellt. Sollten Sensitivität und Spezifität nicht berechenbar sein, zum Beispiel weil nur Studien im VOPT-Design eingeschlossen wurden, wird der PPV dargestellt und metaanalytisch zusammengefasst.

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

### **A2.1.7.3 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu differenzieren. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 5 zu entnehmen. Der Nutzen des Screenings kann durch die Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen und ihrer Wahrscheinlichkeit zusammen mit einer Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet werden. Die Aussagesicher-

heit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigt dann sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch das Verzerrungspotenzial bezüglich der diagnostischen Güte.

Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe sind nur in Verbindung mit einem dramatischen Effekt möglich. Allein auf Basis der diagnostischen Güte wird keine Nutzaussage abgeleitet.

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

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta- Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

#### A2.1.7.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (Zusatz-)Nutzen attestiert wird.

#### A2.1.7.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.1.7.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen

besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen, auch um die Übertragbarkeit der Ergebnisse besser beurteilen zu können:

- Geschlecht,
- Alter,
- Ethnie,
- Art der Immundefizienz (zum Beispiel T<sup>B</sup><sup>+</sup> und T<sup>B</sup><sup>-</sup>).

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (Zusatz-)Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

## **A2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik**

Das Studienregister EU Clinical Trials Register wurde durchsucht. Darüber hinaus wurden keine Spezifizierungen oder Änderungen vorgenommen.

### **Spezifizierungen und / oder Änderungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Es wurden keine Spezifizierungen und / oder Änderungen vorgenommen.

### **A3 Details der Ergebnisse**

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

##### **A3.1.1 Primäre Suchquellen**

###### **A3.1.1.1 Bibliografische Recherche**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 15.08.2016 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

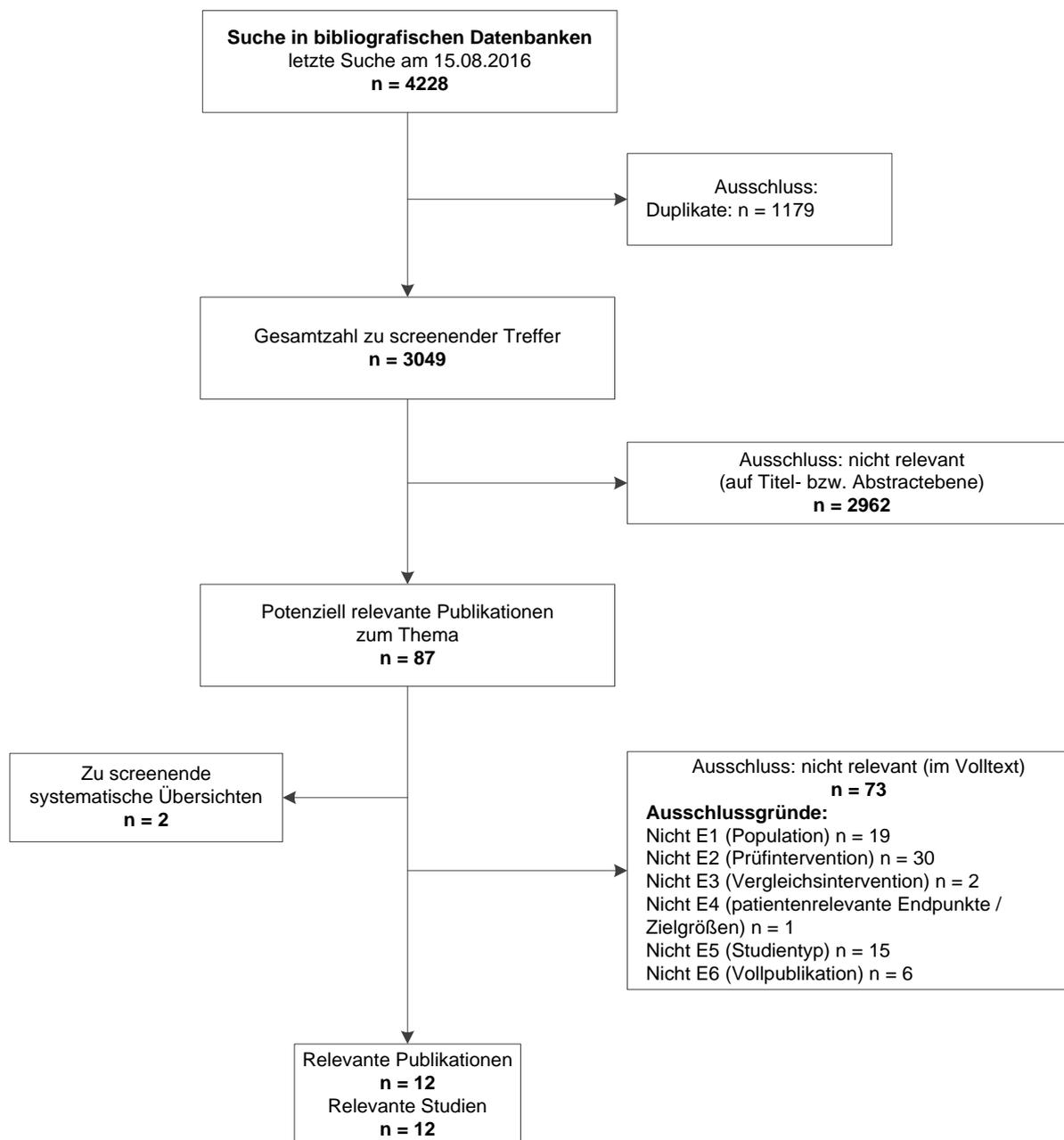


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

### A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert.

Für die in Tabelle 6 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden. Es wurden keine Autorenanfragen gestellt.

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz<sup>a</sup>

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT02590328	Neonatal Screening of Severe Combined Immunodeficiencies	ClinicalTrials.gov [58]	not yet open for participant recruitment	nein
NCT00613561	Early Diagnosis and Stem Cell Transplantation for Severe Immunodeficiency Diseases (SIDS)	ClinicalTrials.gov [59]	recruiting participants	nein
NCT02244450	Generalized Neonatal Screening of Severe Combined Immunodeficiencies (DEPISTREC)	ClinicalTrials.gov [34]	recruiting participants	nein
NCT01186913	Natural History Study of SCID Disorders	ClinicalTrials.gov [60]	recruiting participants	nein
NCT01346150	Patients Treated for SCID (1968-2010)	ClinicalTrials.gov [61]	recruiting participants	nein
NCT00152100	Transplantation of Hematopoietic Cells in Children With Severe Combined Immunodeficiency Syndrome	ClinicalTrials.gov [62]	completed <sup>b</sup>	nein
<p>a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 2, Tabelle 3 und Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.</p> <p>b: Der Eintrag bezieht sich auf eine Studie, die ggf. für den Vergleich eines früheren vs. einen späteren Therapiebeginn relevant sein könnte. Anhand des Studieneintrags ist nicht ersichtlich, ob die Studienpopulation auch solche Patienten enthält, die für die Nutzenbewertung relevant sind (Übertragbarkeit der Diagnosestellung auf die Screeningsituation).</p> <p>SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt)</p>				

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 16.08.2016 statt.

### A3.1.2 Weitere Suchquellen

Über weitere Suchquellen identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Suchquellen gefunden wurden.

#### **A3.1.2.1 Systematische Übersichten**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 2 systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2.

In diesen fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### **A3.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente**

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Alle verbleibenden Dokumente wurden bereits auf Titel- / Abstractebene ausgeschlossen.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### **A3.1.2.3 Anhörung**

Es wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### **A3.1.2.4 Autorenanfragen**

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 7). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
De Felipe 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klärung, ob die publizierten Daten auch Daten aus einer früher publizierten Pilotstudie enthalten</li> <li>▪ falls ja, Bitte um Überlassung der um die Daten der Pilotstudie bereinigten Studienergebnisse</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ publizierte Daten enthalten auch Daten aus einer früher publizierten Pilotstudie</li> <li>▪ Überlassung der um die Daten aus der Pilotstudie bereinigten Ergebnisse</li> </ul>
Brown 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Geburtsjahr der eingeschlossenen Patienten</li> <li>▪ patientenbezogene Dauer der Nachbeobachtung seit Diagnose, sofern nicht verfügbar als Median (Minimum / Maximum)</li> <li>▪ Begründung der Diskrepanz berichteter Ergebnisse in der Probandenkohorte (Daten vollständig für den Endpunkt Mortalität, unvollständig für den Endpunkt Morbidität)</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Autor lehnt die Beantwortung aus zeitlichen Gründen ab</li> </ul>
Verbsky 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zuordnung der Testergebnisse zum jeweils verwendeten Trennwert</li> <li>▪ Erstellung eines Flussdiagramms geordnet nach jeweils verwendetem Trennwert inklusive Informationen zur Anzahl positiver Testergebnisse und durchgeführter sowie nicht durchgeführter Referenztests, Letzteres mit Angabe des Grundes für die Nichtdurchführung</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verweis auf die in der Publikation enthaltenen Daten</li> </ul>
Chien 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prospektive Festlegung des Trennwertes</li> <li>▪ Klärung von Differenzen in den Angaben zu als „inconclusive“ angegebenen Testergebnissen</li> <li>▪ Klärung von Differenzen in den Angaben zur Anzahl getesteter Neugeborener und Anzahl von Testergebnissen</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trennwert wurde prospektiv festgelegt</li> <li>▪ Erläuterung der Differenzen</li>   <li>▪ Erläuterung der Differenzen</li> </ul>

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 12 relevante Studien (12 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 8). Die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.1. Alle diese Studien konnten aus öffentlichen Quellen identifiziert werden.

Tabelle 8: Studienpool

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)
<b>Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette</b>			
Kubiak 2014	[22]	nein	entfällt
<b>Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn</b>			
Brown 2011	[24]	nein	entfällt
Myers 2002	[25]	nein	entfällt
Cuvelier 2016	[26]	nein	entfällt
<b>Vergleichende Studien zur diagnostischen Güte</b>			
Kwan 2015	[27]	nein <sup>a</sup>	entfällt
Vogel 2014	[28]	nein	entfällt
Kwan 2013	[23]	nein	entfällt
Verbsky 2012	[29]	nein	entfällt
Routes 2009	[17]	nein	entfällt
Chien 2015	[30]	nein	entfällt
Kanegae 2016	[31]	nein	entfällt
de Felipe 2016	[32]	nein	entfällt
a: bezieht sich nur auf einen Teil der publizierten Daten, der vorliegend nicht berücksichtigt wird (Daten aus Pilotstudie)			

#### A3.1.4 Studien unklarer Relevanz

Von den in Studienregistern identifizierten Studien unklarer Relevanz lässt 1 laufende Studie aus Frankreich Ergebnisse als vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette erwarten [34]. Als Studie zur Kosteneffizienz eines Screenings auf SCID sollen in die Interventionsgruppe 200 000 Neugeborene an 50 Geburtskliniken eingeschlossen werden, die innerhalb der ersten 72 Lebensstunden mittels Filterkartenblut anhand des Markers TREC auf SCID getestet werden sollen. Als Kontrollgruppe dienen diejenigen mit SCID diagnostizierten aus 700 000 Neugeborenen in Frankreich, die kein Screening erhalten haben. Als patientenrelevante Endpunkte sind unter anderem Ergebnisse zur Mortalität sowie Morbidität (Infektionen) angekündigt. Für positiv getestete Kinder der Interventionsgruppe ist als Referenztest eine Lymphozytensubgruppenanalyse vorgesehen. Kinder, die nicht mittels SCID-Screening identifiziert wurden, sollen mittels Registeranalyse nachbeobachtet werden. Damit sind auch Daten zur diagnostischen Güte (Sensitivität und Spezifität) zu erwarten. Bis Mitte 2018 sollen Studiendaten vorliegen.

### A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette

#### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In der Studie **Kubiak 2014** [22] wurden Daten zu Neugeborenen mit SCID in 3 US-amerikanischen Krankenhäusern in unterschiedlichen Staaten präsentiert. Die Daten umfassen neben Angaben zum Zeitpunkt des Therapiebeginns die Art der Diagnose (Neugeborenen-screening auf SCID oder kein Screening) sowie Angaben zu den patientenrelevanten Endpunkten (Mortalität, Morbidität, Hospitalisierung vor Diagnose). Im Studienzeitraum November 2005 bis November 2011 umfasste das Neugeborenen-screening in Kalifornien seit August 2010 ein SCID-Screening [23]. Somit konnte die Studie auch als vergleichende Studie der Gruppen Screening versus kein Screening interpretiert werden.

In den folgenden Tabellen sind die Studien- und Interventionscharakteristika, die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Studienpopulation beschrieben.

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – Studie zur Screeningkette

Studie	Studien- design	Personen- zahl N	Inter- vention Zahl der Personen	Vergleich Zahl der Personen	Ort und Zeitraum der Rekrutierung	Studien- dauer	Relevante Endpunkte
Kubiak 2014 <sup>a</sup>	retro- spektive Kohorten- analyse (ökono- mische Analyse)	20 <sup>b</sup>	2	18	USA: Kalifornien <sup>c</sup> , Florida <sup>d</sup> und Pennsylvanien <sup>d</sup>	November 2005 bis November 2011	Mortalität vor Transplantation, Morbidität (Kompli- kationen), Hospitalisierung vor Diagnose
a: Ergebnisse werden nicht dargestellt. b: Von 25 eingeschlossenen Patienten haben 5 anstelle der Stammzelltransplantation eine Gentherapie erhalten. c: Einführung des SCID-Screenings in 2010 [23]. d: Ohne SCID-Screening zur Zeit der Studienlaufzeit. k. A.: keine Angabe; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt)							

Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in der Studie – Studie zur Screeningkette

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Kubiak 2014	Neugeborene mit SCID in 3 teilnehmenden Zentren in 3 Staaten der USA (Kalifornien, Florida und Pennsylvanien)	k. A.
k. A.: keine Angabe; SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt)		

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie zur Screeningkette

Studie	N	Geschlecht w / m	Alter	Prävalenz
Kubiak 2014				
Interventionsgruppe	2	k. A.	Neugeborene	- <sup>a</sup>
Vergleichsgruppe	13	k. A.	Neugeborene	- <sup>a</sup>
a: In der Studie sind nur die SCID-Fälle berichtet, nicht die Gesamtpopulation. k. A.: keine Angabe; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt); w: weiblich				

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention

Studie	Berichtete Screeningstrategie	Nachbeobachtung
Kubiak 2014	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe		

### A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene entfällt, da die Ergebnisse der Studie nicht dargestellt werden (siehe Abschnitt A3.3).

### A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

Da die Ergebnisse der Studie nicht interpretierbar sind, entfällt ihre Darstellung ebenso wie die Darstellung ihres Verzerrungspotenzials.

Der maßgebliche Grund dafür, dass die Studie nicht als vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette ausgewertet wurde, liegt darin, dass mangels Angabe der Nachbeobachtungsdauer der Gruppenunterschied in den berichteten Endpunkten nicht auf einen Zeitraum bezogen werden konnte. Damit ist die Vergleichbarkeit der Nachbeobachtung in den Gruppen unklar. Der angegebene Studienzeitraum ermöglicht keine Vergleichbarkeit und spricht im Gegenteil dafür, dass die Nachbeobachtungszeit der im Screening gefundenen Neugeborenen deutlich kürzer ist als in der Vergleichsgruppe, da das Screening erst 2010 und damit gegen Ende der Studienlaufzeit (2011) eingeführt wurde. Ein weiterer Grund dafür, die Ergebnisse dieser Studie nicht darzustellen, liegt darin, dass die Ergebnisse für die berichteten

Endpunkte (abgesehen von Mortalität) nicht eindeutig den Gruppen Screening / kein Screening zugeordnet werden können.

### **A3.4 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn**

#### **A3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen – Studien zum Therapiebeginn**

In der retrospektiven Studie **Brown 2011** aus dem Vereinigten Königreich [24] – bestand die Interventionsgruppe aus 60 Kindern, die aufgrund einer positiven Familienhistorie, meistens aufgrund eines betroffenen Geschwisterkindes, pränatal oder bei der Geburt getestet wurden und bei denen SCID diagnostiziert wurde. Die 48 betroffenen Geschwisterkinder respektive Familienmitglieder, die erst nach Präsentation mit auffälliger Symptomatik diagnostiziert worden waren, bildeten die Vergleichsgruppe. Angaben zur Nachbeobachtungsdauer wie auch zum Transplantationszeitpunkt fehlen. Beschrieben ist aber, dass die Kinder der Interventionsgruppe eine infektionsprophylaktische Therapie erhielten, die Kinder der Vergleichsgruppe dagegen nicht. Es werden die Ergebnisse zu den Endpunkten Mortalität (vor und nach Transplantation) und Morbidität berichtet, wobei diese nicht auf eine frühere kurative Therapie, sondern auf die infektionsprophylaktische Therapie zu beziehen sind.

Im Unterschied zur Studie von Brown diente in der retrospektiven / prospektiven Studie **Myers 2002** [25] aus den USA der Zeitpunkt der Transplantation als Merkmal der Gruppenzuteilung. Die Interventionsgruppe bestand aus Kindern, die aufgrund einer positiven Familienhistorie pränatal oder bei der Geburt diagnostiziert und vor dem 28. Lebensjahr transplantiert wurden (n = 21). Für die 96 nach dem 28. Lebensjahr transplantierten Kinder der Vergleichsgruppe fehlt die explizite Angabe des Diagnosezeitpunktes. Die Autoren bezogen in die Ergebnisanalysen aus dieser Gruppe die 71 überlebenden Kinder ein.

In der vergleichenden retrospektiven Kohortenstudie **Cuvelier 2016** [26] bestand die Interventionsgruppe aus 2 Kindern mit ZAP70-Defizienz, einer seltenen autosomal-rezessiven SCID-Form, die aufgrund positiver Familienhistorie asymptomatisch identifiziert und innerhalb der ersten beiden Lebensmonate transplantiert wurden. Die Vergleichsgruppe bildeten 6 Kinder, ebenfalls mit ZAP70-Defizienz. In keiner der beiden Gruppen gab es einen Todesfall. Der einzig berichtete Todesfall bezieht sich auf ein Kind, das wegen fehlender abschließender Diagnose einer ZAP70-Defizienz aus der Analyse ausgeschlossen wurde. Auf eine Darstellung der Ergebnisse zur Mortalität wird daher verzichtet. Aus dieser Studie werden die Daten zur Morbidität (Infektionen zum Zeitpunkt der Transplantation) berichtet. Da nur insgesamt 8 Kinder in dieser Studie untersucht wurden, kann sie in Bezug auf Endpunkte, zu denen keine weiteren Studien Daten berichtet haben, keine belastbare Datengrundlage für die Nutzenbewertung beitragen. Auf die Darstellung weiterer in der Studie berichteter Endpunkte zur Morbidität (zum Beispiel GVHD, Anzahl Transplantationen) wird daher verzichtet.

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien zum Therapiebeginn

Studie	Studien-design	Patienten-zahl	Intervention Zahl der Patienten	Vergleich Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
Brown 2011	retrospektive vergleichende Kohorten- studie	108	60 <sup>b,c</sup>	48 <sup>d</sup>	Vereinigtes Königreich, 1979–2010 <sup>e</sup>	k. A.	Mortalität Morbidität (Infektionen) <sup>f</sup>
Myers 2002	retrospektive / prospektive vergleichende Kohorten- studie <sup>g</sup>	117	21	96	USA, North Carolina, Durham k. A. <sup>h</sup>	k. A.	Mortalität <sup>i</sup>
Cuvelier 2016	retrospektive vergleichende Kohorten- studie	9 <sup>j</sup>	2 <sup>k</sup>	6	Canada, Winnipeg, 1992–2014 <sup>l</sup>	k. A.	Mortalität <sup>m</sup> Morbidität (Infektionen)

a: In den Publikationen wurde nicht zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden. Hier wurden ausschließlich Endpunkte angegeben, die für diese Nutzenbewertung relevant waren.

b: Der Zeitpunkt der Intervention (Stammzelltherapie) ist nicht angegeben. Der Zeitpunkt der Diagnose ist mit 0 im Median angegeben; die Spanne umfasst 0–29 Lebensstage. Die Gruppeneinteilung erfolgte aufgrund der Kennzeichnung des Diagnosezeitpunktes als pränatal oder bei der Geburt und der Angabe der Durchführung prophylaktischer Maßnahmen vor Transplantation bei allen Neugeborenen dieser Gruppe.

c: Die Studienpopulation von 60 Patienten umfasste auch 1 Patienten ohne Stammzelltransplantation (stattdessen Gentherapie).

d: Der Zeitpunkt der Intervention (Stammzelltherapie) ist nicht angegeben. Der Zeitpunkt der Diagnose ist mit 143,5 Tagen im Median angegeben; die Spanne umfasst 1–455 Tage. Die Gruppeneinteilung erfolgte aufgrund der separierenden Beschreibung in der Studie sowie der Angabe, dass prophylaktische Maßnahmen vor Transplantation nicht durchgeführt wurden.

e: Interventionsgruppe: 1982–2010; Vergleichsgruppe: 1979–2009.

f: Für den Endpunkt Morbidität sind Daten für die Vergleichsgruppe nur von 29 Patienten berichtet (60 %). Für die Interventionsgruppe liegen Daten von 57 von 60 Patienten (95 %) vor.

g: Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Teil prospektiv durchgeführt wurde.

h: Die Patienten wurden „während der letzten 19,2 Jahre“ im betreffenden Krankenhaus behandelt.

i: In der Auswertung wurden nur Endpunkte für die Überlebenden nach der Transplantation in der Vergleichsgruppe berichtet, daher sind ausschließlich Daten zur Mortalität für die Nutzenbewertung verwendbar.

j: Patienten von 6 mennonitischen Familien mit Zeta-Chain-associated Protein 70 kDa Deficiency (ZAP70-Defizienz), 1 Kind davon wurde aus der Analyse ausgeschlossen.

k: Patienten, die asymptomatisch aufgrund positiver Familienhistorie identifiziert wurden; Zeitpunkt der Transplantation: 1 und 2 Monate

l: Zeitraum, in dem die Transplantationen durchgeführt wurden

m: Die Autoren haben das einzige verstorbene Kind aus der Analyse ausgeschlossen, Bei diesem Kind wurde das Vorliegen eines SCID nicht abschließend diagnostiziert und eine Zuordnung zu einer der Gruppen ist nicht möglich. Daher waren die Daten zur Mortalität nicht interpretierbar und es sind ausschließlich die Daten zur Morbidität für die Nutzenbewertung verwendbar.

k. A.: keine Angabe

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten – Studien zum Therapiebeginn

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Brown 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kinder mit SCID</li> <li>▪ Stammzelltransplantation im Great Ormond Street Hospital National Health Service Trust und Newcastle General Hospital zwischen 1979 und 2010 <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ als SCID-Patient mit positiver Familienhistorie (Interventionsgruppe)</li> <li>▫ als vorangegangener erstpräsentierender Familienangehöriger mit SCID (Vergleichsgruppe)</li> </ul> </li> </ul>	k. A.
Myers 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kinder mit SCID</li> <li>▪ Stammzelltransplantation im Duke University Medical Center in einem Zeitraum von 19,2 Jahren</li> </ul>	k. A.
Cuvelier 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kinder mit ZAP70-Defizienz Stammzelltransplantation im Rahmen des Manitoba Blood and Marrow Transplant Program seit 1992</li> <li>▪ als SCID-Patient mit positiver Familienhistorie (Interventionsgruppe)</li> <li>▪ als erstpräsentierender SCID-Patient ohne positive Familienhistorie (Vergleichsgruppe)</li> </ul>	k. A.
k. A.: keine Angabe; SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt); ZAP70: Zeta-Chain-associated Protein 70 kDa		

Tabelle 15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zum Therapiebeginn

Studie	N	Geschlecht w / m	Alter bei Diagnose [Tage], Median [Min; Max]	Alter bei Transplantation [Tage], Median [Min; Max]
<b>Brown 2011</b>	108			
Interventionsgruppe	60 <sup>a</sup>	k. A.	0 [0; 29]	k. A.
Vergleichsgruppe	48	k. A.	143,5 [1; 455]	k. A.
<b>Myers 2002</b>	117 <sup>b</sup>			
Interventionsgruppe	21	2 / 19	k. A. <sup>c</sup>	10 [7; 24]
Vergleichsgruppe	71 <sup>d</sup>	16 / 55 <sup>d</sup>	k. A.	190 [45; 516] <sup>d</sup>
<b>Cuvelier 2016</b>	8			
Interventionsgruppe	2	1/1	3 Wochen bzw. 12 Tage <sup>e</sup>	1 bzw. 2 Monate <sup>f</sup>
Vergleichsgruppe	6	5/1	10 [4; 27] Monate	11,5 [5,5; 43] Monate
a: Die Studienpopulation von 60 Patienten umfasste auch 1 Patienten ohne Stammzelltransplantation (stattdessen Genterapie). b: Demografische Angaben zu den vor der Stammzelltransplantation Verstorbenen (n = 25) fehlen. c: Diagnose in utero (n = 9) oder bei Geburt (n = 12); die Angabe der Gestationswoche / des Lebensstages fehlt. d: Diese Angabe bezieht sich auf die überlebenden Patienten. e: Diagnosezeitpunkt der beiden Patienten f: Transplantationszeitpunkt der beiden Patienten k. A.: keine Angabe; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; w: weiblich				

Tabelle 16: Charakterisierung der Interventionen – Studien zum Therapiebeginn

Studie	Intervention	Vergleich
Brown 2011	Stammzelltransplantation <sup>a</sup>	Stammzelltransplantation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose: pränatal oder bei Geburt</li> <li>▪ prophylaktische Maßnahmen<sup>b</sup>: Antibiotika; Immunoglobulinersatztherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose: postnatal<sup>c</sup></li> <li>▪ prophylaktische Maßnahmen: keine</li> </ul>
Myers 2002	Stammzelltransplantation	Stammzelltransplantation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter bei Transplantation: ≤ 28 Lebensstage</li> <li>▪ ohne Konditionierung</li> <li>▪ ohne Graft-versus-Host Reaktion-Prophylaxe</li> <li>▪ Spendereigenschaften: HLA-identische Spender; HLA-haploidentische Spender</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter bei Transplantation: &gt; 28 Lebensstage</li> <li>▪ allogene</li> </ul>
Cuvelier 2016	Stammzelltransplantation	Stammzelltransplantation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose: postnatal in asymptomatischem Zustand</li> <li>▪ prophylaktische Maßnahmen: k. A.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose: postnatal</li> <li>▪ prophylaktische Maßnahmen: k. A.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ohne Konditionierung, reduzierte Konditionierung oder myeloablative Konditionierung</li> <li>▪ Spendereigenschaften: Geschwisteranteil („matched sibling donor“); Familienmitglied („matched family donor“); nicht verwandter Spender („matched / mismatched unrelated donor“)</li> </ul>		
<p>a: Die Studienpopulation von 60 Patienten umfasste auch 1 Patienten ohne Stammzelltransplantation (stattdessen Genterapie).</p> <p>b: Der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns (Lebensstag) ist nicht angegeben.</p> <p>c: Es ist nicht angegeben, ob die Diagnose aufgrund klinischer Präsentation oder bei asymptomatischen Kindern aus anderen Gründen wie zum Beispiel aufgrund einer auffälligen Familienhistorie erfolgte.</p> <p>HLA: Human Leukocyte Antigen (menschliches Leukozytenantigen); k. A.: keine Angabe</p>		

### A3.4.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene – Studien zum Therapiebeginn

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 17 dargestellt. Die 3 Studien wurden als potenziell hochverzerrt beurteilt. Für die Studie **Brown 2011** wurde eine Autorenanfrage gestellt, um den zeitlichen Versatz der verglichenen Gruppen sowie die Dauer der Nachbeobachtung zu klären. Die Anfrage wurde nicht inhaltlich

beantwortet. Die Studie **Myers 2002** weist dieselben Unklarheiten auf. Die Autoren wurden jedoch nicht zur Klärung angeschrieben, da die Ergebnisse dieser Studie keinen dramatischen Effekt zeigen (Abschnitt A3.5.2).

Tabelle 17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien zum Therapiebeginn

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren	Verblindung					Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte		
Brown 2011	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	unklar <sup>d</sup>	ja	hoch <sup>e</sup>	
Myers 2002	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>b</sup>	nein <sup>g</sup>	nein <sup>g</sup>	unklar <sup>d,h</sup>	ja	hoch <sup>e</sup>	
Cuvelier 2016	unklar <sup>i</sup>	unklar <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>c</sup>	unklar <sup>j</sup>	ja	hoch <sup>e</sup>	

a: Die Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe wurden zeitlich leicht versetzt eingeschlossen.  
b: In der Publikation finden sich keine ausreichenden Angaben zum zeitlichen Versatz.  
c: In der Publikation finden sich keine Angaben. Die Daten wurden retrospektiv aus der Praxis erhoben, daher ist von fehlender Verblindung auszugehen.  
d: Es fehlen Angaben zur Fallzahlplanung, zur Nachbeobachtungsdauer und zur Vollständigkeit der Daten.  
e: Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie.  
f: Es fehlt die Angabe der Geburtsjahre für die Kontrollgruppe.  
g: In der Publikation finden sich keine Angaben. Die Studie wird als retrospektiv / prospektiv angegeben. Unklar ist, auf welchen Teil der Studie sich die prospektive Vorgehensweise bezieht. Jedenfalls für den retrospektiven Teil ist von fehlender Verblindung auszugehen.  
h: Die Ergebnisberichterstattung erfolgt nur für Interventionsgruppe bzgl. Überlebensdauer seit Transplantation und Morbidität und damit einseitig.  
i: Die Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe wurden ab 1992 eingeschlossen; die Geburtsjahre sind nicht angegeben. Somit ist eine unterschiedliche Dauer der Follow-ups möglich.  
j: Keine Angabe der geplanten Auswertungen. Ausschluss eines vor Stammzelltransplantation verstorbenen Kindes mit fehlender Diagnose, aber starken Hinweisen darauf, dass es ZAP70 hatte, ohne Zuordnung zu Interventions- oder Kontrollgruppe (einziger Todesfall).  
ZAP70: Zeta-Chain-associated Protein 70 kDa

### A3.5 Patientenrelevante Endpunkte aus vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Für die Nutzenbewertung wurden Daten aus 2 Studien zu dem Endpunkt Mortalität sowie Daten aus 2 Studien zum Endpunkt Morbidität (Infektionen) herangezogen.

Tabelle 18: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten, Datenverfügbarkeit

Endpunkt	Morbidity							Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte
	Mortalität	Infektionen	Graft-versus-Host-Disease	Erneute Transplantation	Krankenhausaufenthalte	Entwicklungsstörungen	Unerwünschte Ereignisse	
Studie								
Brown 2011	●	○	-	-	-	-	-	-
Myers 2002	●	-	-	-	-	-	-	-
Cuvelier 2016	-	○	(○)	(○)	-	-	-	-

-: keine Daten vorhanden; (-): Daten nicht anwendbar; ○: Daten vorhanden und anwendbar; ●: Daten in einer Meta-Analyse berücksichtigt; (○): Da nur insgesamt 8 Kinder in dieser Studie untersucht wurden, kann sie in Bezug auf Endpunkte, zu denen keine weiteren Studien Daten berichtet haben, keine belastbare Datengrundlage für die Nutzenbewertung beitragen. Auf die Darstellung wird daher verzichtet.

### A3.5.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Mortalität und Morbidity

Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte ist in Tabelle 19 und Tabelle 20 dargestellt. Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse zur Mortalität und Morbidity (Infektionen) wurden als hochverzerrt beurteilt.

Tabelle 19: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Mortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Brown 2011	hoch <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>d</sup>	ja	hoch <sup>e</sup>
Myers 2002	hoch <sup>a</sup>	nein <sup>f</sup>	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>d,g</sup>	ja	hoch <sup>e</sup>

a: Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie.  
b: In der Publikation finden sich keine Angaben. Die Daten wurden retrospektiv aus der Praxis erhoben, daher ist von fehlender Verblindung auszugehen.  
c: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.  
d: Es fehlen Angaben zur Fallzahlplanung und zur Nachbeobachtungsdauer.  
e: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene nieder.  
f: In der Publikation finden sich keine Angaben. Die Studie wird als retrospektiv / prospektiv angegeben. Unklar ist, auf welchen Teil der Studie sich die prospektive Vorgehensweise bezieht. Jedenfalls für den retrospektiven Teil ist von fehlender Verblindung auszugehen.  
g: Angaben zur Überlebensdauer seit Transplantation nur für Interventionsgruppe.  
ITT: Intention to treat

Tabelle 20: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene – Morbidität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Brown 2011	hoch <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	unklar <sup>d</sup>	ja	hoch <sup>e</sup>
Cuvelier	hoch <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>f</sup>	ja	ja	hoch <sup>e</sup>

a: Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie.  
b: In der Publikation finden sich keine Angaben. Die Daten wurden retrospektiv aus der Praxis erhoben, daher ist von fehlender Verblindung auszugehen.  
c: Für 3 von 60 Patienten der Interventionsgruppe und für 19 von 48 Patienten der Kontrollgruppe wurden die Daten als „nicht verfügbar“ angegeben.  
d: Es fehlen Angaben zur Fallzahlplanung und zur Nachbeobachtungsdauer.  
e: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.  
f: Ausschluss eines vor Stammzelltransplantation verstorbenen Kindes.  
ITT: Intention to treat; ZAP70: Zeta-Chain-associated Protein 70 kDa

### A3.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität

Die Ergebnisse der relevanten Studien zum Endpunkt Mortalität sind in Tabelle 21 abgebildet.

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus der Studie **Brown 2011** [24] zeigen mit 10 % zu 60 % einen dramatischen Effekt zugunsten des früheren Therapiebeginns im Sinne eines früheren Behandlungsbeginns mit Infektionsprophylaxe (nicht: Transplantationszeitpunkt; der ist in dieser Studie nicht berichtet) im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn. Noch deutlicher ist der Effekt beim Vergleich der Mortalität zum Zeitpunkt vor der Transplantation mit 1,8 % in der Interventions- im Vergleich zu 35 % in der Vergleichsgruppe.

Für den Zeitpunkt nach der Transplantation zeigen die Ergebnisse mit 8,5 % in der Interventions- und 39 % in der Vergleichsgruppe auch einen deutlichen Vorteil.

Für den Endpunkt Mortalität liegt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen eines früheren Beginns mit einer infektionsprophylaktischen Therapie, die in eine kurative Therapie mündet, im Vergleich zu einem späteren Beginn vor.

Die Studie **Myers 2002** [25] zeigt einen statistisch nicht signifikanten Vorteil eines früheren versus späteren Behandlungsbeginns, bezogen auf die kurative Therapie.

Der gepoolte Gesamteffekt beider Studien zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil eines früheren Therapiebeginns, wobei diese Gesamtbetrachtung außer Acht lässt, dass in beiden Studien der Beginn der unterschiedlichen Therapien (Zeitpunkt der Infektionsprophylaxe einerseits und Zeitpunkt der Stammzelltransplantation andererseits) untersucht wurde.

Tabelle 21: Ergebnisse – Mortalität

Studie	Endpunkt Definition	Intervention		Vergleich		Früherer versus späterer Therapiebeginn OR [95 %-KI] <sup>b</sup> ; p-Wert <sup>c</sup>
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Brown 2011	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	60	6 (10)	48	29 (60)	0,07 [0,03; 0,20]; < 0,001
	davon Mortalität vor Transplantation	60	1 (1,8)	48	17 (35)	0,03 [0,00; 0,24]; < 0,001
	davon Mortalität nach Transplantation	60	5 (8,5)	48	12 (39)	0,27 [0,09; 0,84]; 0,019
Myers 2002	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	21	1 (5)	96	25 (26)	0,14 [0,02; 1,11]; 0,080

a: keine Angabe des Zeitraums, auf den sich die Angaben beziehen  
b: eigene Berechnung  
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63])  
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe; OR: Odds Ratio

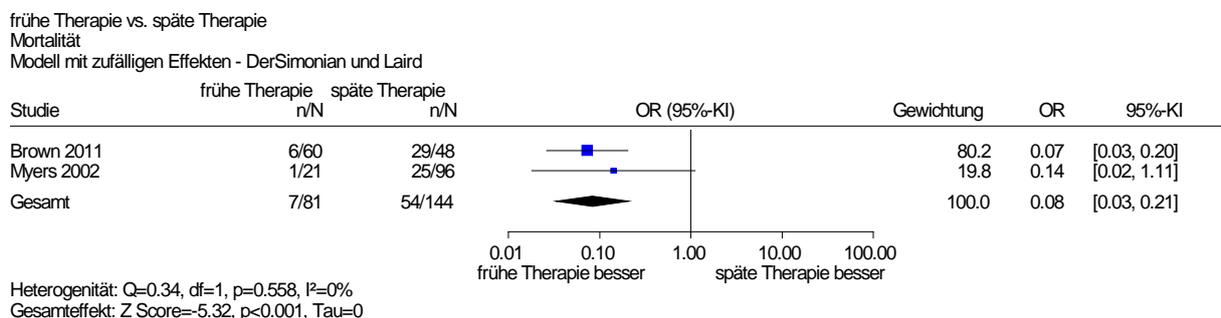


Abbildung 2: Gepoolter Gesamteffekt Therapiebeginn

### A3.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Morbidität (Infektionen)

Zum Endpunkt Morbidität (Infektionen) liegen Daten aus 2 Studien vor. Die Daten aus der Studie **Brown 2011** [24] (der konkrete Zeitpunkt der Infektionen ist nicht angegeben) sind unvollständig. Eine Autorenanfrage mit der Bitte um eine Begründung dieser Diskrepanz wurde nicht inhaltlich beantwortet (Abschnitt A3.1.2.4).

Um die Daten dennoch zu verwerten, wurde eine eigene Sensitivitätsanalyse gerechnet, in der die Ereignisse auf die vollständigen Gruppen und nicht nur die tatsächlich nachbeobachteten Patienten bezogen wurden. Auch diese (konservative) Schätzung zeigt einen statistisch

signifikanten Gruppenunterschied. Dies stützt die Ergebnisse zur Mortalität. Der Effekt ist zwar groß, er könnte aber eventuell allein auf Verzerrung zurückzuführen sein.

Aus der Studie **Cuvelier 2016** [26] wurden die Daten zu Infektionen zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation herangezogen. Sie zeigen einen statistisch nicht signifikanten Gruppenunterschied. Da in den beiden Studien der Zeitpunkt des Vorliegens der Infektionen nicht übereinstimmt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Tabelle 22: Ergebnisse – Morbidität

Studie	Endpunkt Definition	Intervention		Vergleich		Früherer vs. späterer Therapiebeginn  OR [95 %-KI] <sup>d</sup> ; p-Wert <sup>e</sup>
		N	Patienten mit Ereignissen n	N	Patienten mit Ereignissen n	
Brown 2011	Infektionen <sup>a</sup>	57 <sup>b</sup>	10	29 <sup>c</sup>	26	
Sensitivitäts- analyse		60	10	48	26	0,17 [0,07; 0,41]; < 0,001
Cuvelier 2016	Infektionen zum Zeitpunkt der Stammzell- transplantation	2	0	6	5	0,05 [0; 1,87]; 0,055
a: Der konkrete Zeitpunkt der Infektionen ist nicht angegeben. b: Für 3 von 60 Patienten wurden die Daten als „nicht verfügbar“ angegeben. c: Für 19 von 48 Patienten wurden die Daten als „nicht verfügbar“ angegeben. d: Eigene Berechnung. e: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [63]). k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe						

Für den Endpunkt Morbidität (Infektionen) liegt kein Anhaltspunkt für einen (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor.

#### A3.5.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren wurden nicht untersucht, da keine ausreichenden Daten vorlagen.

## **A3.6 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte**

### **A3.6.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

In den folgenden Tabellen sind die eingeschlossenen Studien charakterisiert.

Von den 8 Studien berichten 4 die Ergebnisse des um ein SCID-Screening erweiterten Neugeborenencreenings in Staaten der USA. In 1 weiteren Studie stammen die Daten dagegen aus 2 Krankenhäusern in Navajo Nation, USA; die Daten aus Taiwan wurden in 1 Krankenhaus erhoben (Tabelle 23 und Tabelle 24). Hinzu kommen 1 Studie aus Brasilien, die Daten von Neugeborenen aus 2 Krankenhäusern berichtet [31], sowie 1 Studie aus Spanien mit Daten aus 3 Krankenhäusern [32].

Die Studienpopulation besteht jeweils aus Neugeborenen. Auch wenn Angaben zu demografischen Daten im Wesentlichen fehlen, kann davon ausgegangen werden, dass sie wegen der Testung im Rahmen des etablierten Neugeborenencreenings, abgesehen von der Prävalenz (dazu siehe Abschnitt A3.6.2.2), keine maßgeblichen Unterschiede aufweisen.

Die Screeningalgorithmen unterscheiden sich im Detail in Hinblick auf die Trennwerte sowie auf den Einsatz von Kontrollmarkern zur Prüfung der Probenqualität. Übereinstimmend wurden aber jeweils Proben aus beim Neugeborenencreening gewonnenem Filterkartenblut genommen, um diese auf die Anzahl von TRECs als Marker für SCID zu testen. Bei den Referenztests bestehen wiederum Unterschiede (Tabelle 26).

Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien zur Testgüte

Studie	Studiendesign	Patientenanzahl	Studienziel	Evidenzstufe <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zielgrößen
Kwan 2015	prospektive Kohortenstudie, VOPT	6100	Beschreibung der Ergebnisse eines SCID-Screenings in Navajo Nation <sup>b</sup>	I Ib	USA: Navajo Nation, Februar 2012 bis Juli 2014	falsch-positive, richtig-positive Testergebnisse <sup>c</sup>
Vogel 2014 <sup>d</sup>	prospektive Kohortenstudie, VOPT	485 912	Beschreibung der Ergebnisse eines SCID-Screenings in New York State <sup>e</sup>	I Ib	USA: New York State, 29. September 2010 bis 28. September 2012	falsch-positive, richtig-positive Testergebnisse <sup>c</sup>
Kwan 2013	prospektive Kohortenstudie, VOPT	993 724	Beschreibung der Ergebnisse eines SCID-Screenings in Kalifornien	I Ib	USA: Kalifornien, August 2010 bis 2012 <sup>f</sup>	falsch-positive, richtig-positive Testergebnisse <sup>c</sup>
Verbsky 2012 <sup>d</sup>	prospektive Kohortenstudie, VOPT <sup>h</sup>	207 696	Beschreibung der Ergebnisse eines SCID-Screenings in Wisconsin <sup>g</sup>	I Ib	USA: Wisconsin, 1. Januar 2008 bis 31. Dezember 2010	falsch-positive, richtig-positive Testergebnisse, PPV <sup>c</sup>
Routes 2009 <sup>d</sup>	prospektive Kohortenstudie, VOPT	71 000	Beschreibung der Ergebnisse eines SCID-Screenings in Wisconsin	I Ib	USA: Wisconsin, 1. Januar bis 31. Dezember 2008	falsch-positive, richtig-positive Testergebnisse <sup>c,h</sup>
Chien 2015	prospektive Kohortenstudie, VOPT	106 391	Inzidenz von SCID	I Ib	Taiwan, 1. Mai 2010 bis 31. Dezember 2011	falsch-positive, richtig-positive Testergebnisse <sup>c</sup>
Kanegae 2016	prospektive Kohortenstudie, VOPT	8682	Beschreibung der Ergebnisse eines SCID-Screenings in Brasilien	I Ib	Brasilien, São Paulo und Pará; k. A. zum Zeitraum	falsch-positive, richtig-positive Testergebnisse <sup>c</sup>
de Felipe 2016	prospektive Kohortenstudie, VOPT	3810 <sup>i</sup>	Beschreibung der Ergebnisse eines SCID-Screenings in Spanien, Sevilla	I Ib	Spanien: Sevilla, Februar 2014 bis März 2015	falsch-positive, richtig-positive Testergebnisse <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien zur Testgüte  
(Fortsetzung)

<p>a: Entspricht der Evidenzstufe des G-BA.</p> <p>b: Es werden Ergebnisse einer Pilotstudie sowie Ergebnisse seit der Einführung des SCID-Screenings beschrieben. Die Ergebnisse der Pilotstudie wurden für die Bewertung der diagnostischen Güte nicht berücksichtigt.</p> <p>c: Es werden keine Zielgrößen definiert, aber falsch-positive und richtig-positive Testergebnisse angegeben oder aber es liegen Angaben vor, die eine entsprechende Einordnung erlauben.</p> <p>d: Ergebnisse werden nicht dargestellt</p> <p>e: Es werden Ergebnisse seit der Einführung des SCID-Screenings beschrieben, wobei der Trennwert für den SCID-Test im Studienverlauf verändert wurde.</p> <p>f: Es werden die Ergebnisse der „ersten 2 Jahre“ berichtet, der Zeitraum ist nicht konkret angegeben.</p> <p>g: Die Daten von Routes 2009 sind in den von Verbsky 2012 berichteten Ergebnissen enthalten. Die angewandten Screeningalgorithmen weichen leicht voneinander ab; ein Hinweis hierauf fehlt bei Verbsky 2012.</p> <p>h: K. A. zur Nachbeobachtung; es findet sich allein der Hinweis, dass es im Studienzeitraum am Studienort keine SCID-Fälle gab.</p> <p>i: Es werden nur die um die Daten der Pilotstudie [33] bereinigten Daten berichtet (3810 von 5160); aus der Autorenantwort geht eine Anzahl von 5163 eingeschlossenen Neugeborenen hervor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; k. A.: keine Angabe; PPV: Positive predictive Value (positiver prädiktiver Wert); SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt); VOPT: Verification of only positive Testers</p>
---

Tabelle 24: Ein- / Ausschlusskriterien für Personen in den Studien – Studien zur Testgüte

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Kwan 2015	Neugeborene in 2 Krankenhäusern in Chinle und Tuba City, Arizona, USA	k. A.
Vogel 2014 <sup>a</sup>	Neugeborene in New York State, USA	k. A.
Kwan 2013	Neugeborene in Kalifornien, USA	k. A.
Verbsky 2012 <sup>a</sup>	Neugeborene in Wisconsin, USA	k. A.
Routes 2009 <sup>a</sup>	Neugeborene in Wisconsin, USA	k. A.
Chien 2015	Neugeborene in 1 Krankenhaus in Taiwan	k. A.
Kanegae 2016	Neugeborene in 2 Krankenhäusern in São Paulo und Pará, Brasilien	k. A.
de Felipe 2016	Neugeborene in 3 Krankenhäusern in Sevilla, Spanien	k. A.
a: Ergebnisse werden nicht dargestellt. k. A.: keine Angabe		

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zur Testgüte

Studie Gruppe	N	Alter [Lebensstunden] MW (SD)	Geschlecht w / m	Anteil Frühgeborener
Kwan 2015	6100	k. A. <sup>a</sup>	k. A.	k. A.
Vogel 2014 <sup>b</sup>	485 912	k. A. <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
Kwan 2013	993 724	k. A. <sup>d</sup>	k. A.	k. A. <sup>e</sup>
Verbsky 2012 <sup>b</sup>	207 696	k. A.	k. A.	9,13 %
Routes 2009 <sup>b</sup>	71 000	k. A. <sup>c</sup>	k. A.	9,3 %
Chien 2015	106 391	k. A. <sup>c</sup>	k. A.	7,9 %
Kanegae 2016	8682	k. A. <sup>c</sup>	k. A.	k. A. <sup>f</sup>
de Felipe 2016	3810 <sup>g</sup>	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>
<p>a: Es wurden Kinder gescreent, die im Alter von 24 Lebensstunden im Krankenhaus waren.          b: Ergebnisse werden nicht dargestellt.          c: SCID-Screening im Rahmen des Neugeborenen Screenings.          d: Probenentnahme im Rahmen des Neugeborenen Screenings; Testung auf SCID nach 20 Tagen (Mittelwert).          e: 9 % der Studienpopulation waren zur Zeit des Tests in der Neugeborenen-Intensivstation (NICU).          f: Angabe nur für einen Teil der Teilpopulation aus Pará (28 % der Gesamtpopulation; N = 2416); Anteil Frühgeborener: 9,9 % (n = 239).          g: Es werden nur die um die Daten der Pilotstudie [33] bereinigten Daten berichtet (3810 von 5160).          h: Die Angaben aus der Publikation beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation von 5160 Neugeborenen und können der hier berichteten Teilpopulation (N = 3810) nicht zugeordnet werden: Geschlecht: 51,2 % männlich; Anteil Frühgeborener: 25,4 %.</p> <p>MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Personen; SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt); SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>				

Tabelle 26: Charakterisierung von Index- und Referenztest

Studie	Indextests	Referenztest
Kwan 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marker: TREC</li> <li>▪ Probe: Filterkartenblut</li> <li>▪ Trennwerte: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 1. Trennwert (1. Messung): &lt; 40 TRECs/μL</li> <li>▫ 2. Trennwert (2. Messung): &lt; 25 TRECs/μL</li> </ul> </li> <li>▪ Kontrolle der Probenqualität: β-Actin (normal / abnormal), wenn ≤ 40 TRECs/μL</li> <li>▪ Ergebnis 1. Messung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &gt; 40 TRECs/μL: normal</li> <li>▫ ≤ 40 TRECs/μL: 2. Messung inkl. Messung von β-Actin anhand gleicher Filterkarte</li> </ul> </li> <li>▪ Ergebnis 2. Messung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &gt; 25 TRECs/μL: normal</li> <li>▫ 0 TRECs/μL, β-Actin normal: testpositiv, sofortiger Referenztest</li> <li>▫ 0 TRECs/μL, β-Actin abnormal: „inconclusive“; sofortige Wiederholungsmessung<sup>a</sup> anhand neuer Filterkarte</li> <li>▫ 1–25 TRECs/ μL, β-Actin normal: „vermutlich testpositiv“, sofortiger Referenztest</li> <li>▫ 1–25 TRECs/ μL, β-Actin abnormal: „inconclusive“; sofortige Wiederholungsmessung<sup>a</sup> anhand neuer Filterkarte</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Untersuchung</li> <li>▪ immunologisches Profil</li> </ul>
Vogel 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marker: TREC</li> <li>▪ Probe: Filterkartenblut</li> <li>▪ Trennwert<sup>b</sup> (jeweils durchschnittlicher Wert aus 3 Messungen [gleiche Filterkarte] bzw. Wert aus 2 der 3 Messungen): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 1. Trennwert: ≤ 200 TRECs/μL</li> <li>▫ 2. Trennwert: 150–200 TRECs/μL</li> <li>▫ 3. Trennwert: 125–200 TRECs/μL</li> </ul> </li> <li>▪ Kontrolle der Probenqualität: RNase P (normal / abnormal)</li> <li>▪ generell: wenn RNase P abnormal: Wiederholungsmessung</li> <li>▪ Ergebnis 1. Messung (jeweils, wenn RNase P normal): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ entsprechend allen Trennwerten: &gt; 200 TRECs/μL: testnegativ<sup>c</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ entsprechend 1. Trennwert<sup>a</sup>: ≤ 200 TRECs/μL: abnormal</li> <li>▫ entsprechend 2. Trennwert<sup>a</sup>: 150–200 TRECs/μL: Wiederholungsmessung anhand neuer Probe</li> <li>▫ entsprechend 3. Trennwert<sup>a</sup>: 125–200 TRECs/μL: Wiederholungsmessung anhand neuer Probe</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ Ergebnis 2. Messung (jeweils, wenn RNase P normal): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 0 TRECs/μL: testpositiv</li> <li>▫ entsprechend 1. Trennwert<sup>a</sup>: ≤ 200 TRECs/μL: <i>abnormal</i></li> <li>▫ entsprechend 2. Trennwert<sup>a</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 150/μL und ≤ 200 TRECs/μL: Wiederholungsmessung</li> <li>- &lt; 150/μL: testpositiv</li> </ul> </li> <li>▫ entsprechend 3. Trennwert<sup>a</sup>: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 125 TRECs/μL: Wiederholungsmessung</li> <li>- &lt; 125 TRECs/μL: testpositiv</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vollblutanalyse (großes Blutbild), Durchflusszytometrie</li> <li>▪ wenn angemessen, stattdessen Bestimmung der Zellaktivierung mittels Mitogentest, Chromosomenanalyse oder Gentest</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Charakterisierung von Index- und Referenztest (Fortsetzung)

Studie	Indextests	Referenztest
Kwan 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marker: TREC</li> <li>▪ Probe: Filterkartenblut<sup>d</sup></li> <li>▪ Trennwert: &lt; 40 TRECs/μL</li> <li>▪ Kontrolle der Probenqualität: β-Actin (normal / abnormal), wenn &lt; 40 TRECs/μL</li> <li>▪ Ergebnis 1. Messung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &gt; 40 TRECs/μL: normal</li> <li>▫ ≤ 40 TRECs/μL: 2. Messung inkl. Messung von β-Actin<sup>e</sup></li> </ul> </li> <li>▪ Ergebnis 2. Messung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &gt; 25 TRECs/μL: normal</li> <li>▫ ≤ 5 TRECs, β-Actin normal: testpositiv, sofortiger Referenztest</li> <li>▫ ≤ 5 TRECs, β-Actin abnormal; Wiederholungsmessung anhand neuer Probe, ggf. Lymphozytensubgruppenbestimmung                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wiederholungsmessung anhand neuer Filterkarte:                       <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 25 TRECs/μL: normal</li> <li>- ≤ 25 TRECS testpositiv</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▫ 6–25 TRECs/μL, β-Actin normal: testpositiv<sup>f</sup>, sofortiger Referenztest</li> <li>▫ 6–25 TRECs/μL, β-Actin abnormal: „incomplete<sup>g</sup>“                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wiederholungsmessung anhand neuer Filterkarte:                       <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 25 TRECs/μL: normal</li> <li>- ≤ 25 TRECS/μL: testpositiv</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vollblutanalyse (großes Blutbild) mittels Durchflusszytometrie</li> <li>▪ Lymphozytensubgruppenbestimmung</li> </ul>
Verbsky 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marker: TREC</li> <li>▪ Probe: Filterkartenblut</li> <li>▪ Trennwerte<sup>h</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 1. Trennwert: &lt; 25 TRECs/μL</li> <li>▫ 2. Trennwert: &lt; 40 TRECs/μL</li> </ul> </li> <li>▪ Ergebnis 1. Messung entsprechend allen Trennwerten:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ TRECs/μL ≥ [Trennwert]: normal</li> <li>▫ TRECs/μL &lt; [Trennwert]<sup>k</sup>: abnormal; Messung von β-Actin</li> <li>▫ TRECs/μL &lt; [Trennwert], β-Actin normal: testpositiv<sup>i</sup></li> <li>▫ TRECs/μL &lt; [Trennwert], β-Actin niedrig: „inconclusive“: Wiederholungsmessung anhand neuer Filterkarte</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ positive Testergebnisse: Lymphozytensubgruppenanalyse mittels Durchflusszytometrie</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Charakterisierung von Index- und Referenztest (Fortsetzung)

Studie	Indextests	Referenztest
Routes 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marker: TREC</li> <li>▪ Probe: Filterkartenblut</li> <li>▪ Trennwert: &lt; 25 TRECs/μL</li> <li>▪ Kontrolle der Probenqualität: β-Actin (normal / niedrig)</li> <li>▪ Ergebnis 1. Messung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ≥ 25 TRECs/μL: normal</li> <li>▫ &lt; 25 TRECs/μL: 2. Messung anhand neuer Probe aus derselben Filterkarte</li> </ul> </li> <li>▪ Ergebnis 2. Messung               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ≥ 25 TRECs/μL: <i>normal</i></li> <li>▫ &lt; 25TRECs, β-Actin niedrig<sup>j</sup>: „inconclusive“: Wiederholungsmessung anhand neuer Probe</li> <li>▫ &lt; 25TRECs, β-Actin normal<sup>j</sup>: testpositiv <sup>k</sup></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ positive Testergebnisse: Lymphozytensubgruppenanalyse mittels Durchflusszytometrie</li> </ul>
Chien 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marker: TREC</li> <li>▪ Probe: Filterkartenblut</li> <li>▪ Trennwert: &lt; 40 TRECs/μL</li> <li>▪ Kontrolle der Probenqualität: RNase P (normal / abnormal)</li> <li>▪ Ergebnis 1. Messung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 0 TRECs (normale RNase P): <i>abnormal</i></li> <li>▫ 0–40 TRECs: <i>inconclusive</i></li> </ul> </li> <li>▪ 2. Messung (neue Filterkarte), falls 1. Messung <i>inconclusive</i></li> <li>▪ Ergebnis 2. Messung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 0–40 TRECs: <i>abnormal</i></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ positive Testergebnisse:</li> <li>▪ Testergebnis „<i>abnormal</i>“: Vollblutanalyse (großes Blutbild mittels Durchflusszytometrie)</li> <li>▪ Testergebnis <i>abnormal</i> oder <i>inconclusive</i>: Test auf Mikrodeletionssyndrom 22q11.2<sup>l</sup></li> </ul>
Kanegae 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marker: TREC</li> <li>▪ Probe: Filterkartenblut</li> <li>▪ Trennwert: &lt; 30 TRECs/μL</li> <li>▪ Ergebnis 1. Messung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ≥ 30 TRECs/μL: normal</li> <li>▫ &lt; 30 TRECs/μL, β-Actin hoch: 2. Messung anhand neuer Probe aus derselben Filterkarte</li> </ul> </li> <li>▪ Ergebnis 2. Messung               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ ≥ 30 TRECs/μL: normal</li> <li>▫ &lt; 30TRECs, β-Actin niedrig: „inconclusive“: Wiederholungsmessung anhand neuer Probe</li> <li>▫ &lt; 30TRECs, β-Actin normal: testpositiv</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ positive Testergebnisse: Vollblutanalyse sowie Lymphozytensubgruppenanalyse (T-, B- und NK-Zellen)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Charakterisierung von Index- und Referenztest (Fortsetzung)

Studie	Indextests	Referenztest
de Felipe 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marker: TREC und KREC</li> <li>▪ Probe: Filterkartenblut<sup>m</sup></li> <li>▪ Trennwert:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ TREC: &lt; 6 TRECs/Probe</li> <li>▫ KREC: &lt; 4 KRECs/Probe</li> </ul> </li> <li>▪ Kontrolle der Probenqualität: <math>\beta</math>-Actin (normal / abnormal)</li> <li>▪ Ergebnis 1. Messung<sup>n</sup>:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ <math>\geq</math> Trennwert TREC oder KREC: normal</li> <li>▫ &lt; Trennwert TREC und / oder KREC: inconclusive<sup>n</sup> oder abnormal<sup>o</sup></li> </ul> </li> <li>▪ 2. Messung, falls 1. Messung inconclusive<sup>n</sup> oder abnormal<sup>n</sup>:                2. Messung anhand neuer Probe aus derselben Filterkarte<sup>p</sup></li> <li>▪ Ergebnis 2. Messung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &lt; Trennwert TREC oder KREC: weitere Messung anhand neuer Filterkartenprobe</li> </ul> </li> <li>▪ Ergebnis 3. Messung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ &lt; Trennwert TREC oder KREC: abnormal</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lymphozytensubgruppenanalyse mittels Durchflusszytometrie<sup>q</sup></li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Charakterisierung von Index- und Referenztest (Fortsetzung)

<p>a: Gilt für Termingeborene (<math>\geq 37</math> Wochen); Frühgeborene erhalten eine Wiederholungsmessung, sobald das Alter der 37. Gestationswoche erreicht wird.</p> <p>b: Im Rahmen des Studienzeitraums wurde nach 4 Monaten (Januar 2011) eine <i>borderline</i>-Kategorie (TREC<math>s/\mu</math>L 150–200) eingeführt, die nach weiteren 6 Monaten (Juli 2011) nochmals angepasst wurde (TREC<math>s/\mu</math>L 125–200).</p> <p>c: gilt für Früh- und Termingeborene</p> <p>d: Die Filterkarten wurden im Mittel 20 Tage nach der Geburt auf SCID getestet; auffällige Ergebnisse wurden in der Regel 3–4 Wochen nach der Geburt mitgeteilt.</p> <p>e: Abweichend bei 13 Neugeborenen, bei denen wegen klinischer Auffälligkeit bereits nach erstem auffälligem Testergebnis der Referenztest durchgeführt wurde.</p> <p>f: gilt für Termingeborene</p> <p>g: gilt für Frühgeborene; keine Angabe zum Gestationsalter als Differenzierungsmerkmal</p> <p>h: Im Rahmen des Studienzeitraums wurde nach 19 Monaten der Trennwert aufgrund der geringen Anzahl identifizierter Kinder mit einem als <i>abnormal</i> klassifizierten Testergebnis angehoben.</p> <p>i: In diesem Fall ist die Bestätigung des Testergebnisses durch den Referenztest vorgesehen; einige Kliniker haben in diesem Fall jedoch eine zweite Messung angefordert. Konkrete Angaben zur Handhabung liegen nicht vor.</p> <p>j: Gilt für Termingeborene; bei Frühgeborenen <math>&lt; 37</math>. Gestationswoche erfolgten bei einem als <i>abnormal</i> oder <i>inconclusive</i> eingestuften Ergebnis Wiederholungsmessungen bis zum Erreichen eines normalen Testergebnisses oder des Alters entsprechend der 37. Gestationswoche mit gegebenenfalls Reklassifizierung als testpositiv bei Testergebnis <i>abnormal</i>.</p> <p>k: In diesem Fall kann entweder die Bestätigung des Testergebnisses durch den Referenztest erfolgen oder aber eine zweite Messung angefordert werden. Konkrete Angaben zur Handhabung liegen nicht vor.</p> <p>l: Sogenannter TUPLE1-Test; möglich ist der Nachweis beispielsweise des DiGeorge-Syndroms, aber auch anderer Krankheiten, die nicht unter SCID fallen.</p> <p>m: Aus den Filterkarten werden für den Test 2 Proben pro Kind ausgestant.</p> <p>n: Gilt für Termingeborene; bei Frühgeborenen <math>&lt; 37</math>. Gestationswoche alle 2 Wochen Wiederholungsmessungen bis zum Erreichen eines normalen Testergebnisses oder Alter entsprechend der 37. Gestationswoche oder Geburtsgewicht <math>\geq 2500</math> g.</p> <p>o: Keine Definition von <i>inconclusive</i> und <i>abnormal</i> in der Hauptpublikation. In der zugehörigen Pilotstudie [33] wurde bei auffälligem Wert der Kontrolle (Ergebnis: abnormal) das Messergebnis als <i>inconclusive</i> bezeichnet.</p> <p>p: Für den Fall, dass aus derselben Filterkarte keine neue Probe gestant werden kann, kann eine neue Filterkartenprobe angefordert werden.</p> <p>q: Der Referenztest ist in den Methoden nicht genannt; die Angaben stammen aus der Beschreibung der positiven Testergebnisse. In der zugehörigen Pilotstudie [33] wurden als Referenztests klinische Untersuchung und Durchflusszytometrie angegeben.</p> <p>KREC: Kappa-deleting Recombination Excision Circles; RNase P: Ribonuklease P; SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt); TREC: T-Cell Receptor Excision Circles</p>
--

### A3.6.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Die Bestimmung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Primärstudien auf die Fragestellung des Berichts erfolgt auf Basis des Instruments QUADAS 2 [47] (siehe Abschnitt A2.1.6.2).

#### A3.6.2.1 Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials von 5 Studien dargestellt, deren Ergebnisse für den Bericht verwertet wurden. Für die Studie Chien 2015 [30] wurde zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials eine Autorenanfrage gestellt; die Antwort ist in die Beurteilung eingeflossen. Die 5 Studien weisen ein hohes Ver-

zerrungspotenzial auf. Ausschlaggebend für diese Bewertung sind die jeweils unvollständige Darstellung des Patientenflusses sowie die Anwendung des Referenzstandards in Kenntnis des Testergebnisses. Zwar ist nachvollziehbar, dass jeweils nur die auffällig getesteten Kinder mittels Referenztest nachuntersucht wurden. Das ändert aber nichts daran, dass die zwangsläufige Kenntnis des positiven Testergebnisses die Interpretation des Ergebnisses des Referenzstandards beeinflusst haben kann.

Tabelle 27: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest I (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Patientenfluss und zeitl. Ablauf (Domäne 4)	Zusammenfassende Einschätzung
Kwan 2015	niedrig	niedrig	unklar <sup>a</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch
Vogel 2014	entfällt <sup>c</sup>				
Kwan 2013	niedrig	niedrig	unklar <sup>a</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch
Verbsky 2012	entfällt <sup>c</sup>				
Routes 2009	entfällt <sup>c</sup>				
Chien 2015	niedrig	niedrig	unklar <sup>a</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch
Kanegae 2016	niedrig	niedrig	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>f</sup>	hoch
de Felipe 2016	niedrig	niedrig	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>g</sup>	hoch

a: Die Anwendung des Referenzstandards erfolgte in Kenntnis des Testergebnisses.  
b: Der Patientenfluss ist nicht vollständig abgebildet: Das Flussdiagramm berichtet die Angaben von 3733 von 6100 Neugeborenen; weitere Angaben im Text decken die Kategorien der Testergebnisse nicht ab; insbesondere fehlen Angaben zur Kategorie „presumptive positive“-Testergebnisse (1–25 TREC).  
c: Die Ergebnisse werden nicht dargestellt, daher entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.  
d: Zwischen dem Test auf SCID und dem Referenztest lag eine durchschnittliche Zeitspanne von 3 bis 4 Wochen. Die Autoren verweisen darauf, dass in der früheren postpartalen Phase die Anzahl von TREC's steigt, und begründen das Zeitintervall mit der Möglichkeit der Auflösung einer ursprünglichen T-Zell-Lymphopenie bei einem geringen Risiko für Neugeborene mit SCID. Ferner wurden aufgrund von Versterben nicht alle positiven (n = 11) oder als *inconclusive* kategorisierten Testergebnisse (n = 3) mittels Referenztest verifiziert; ein weiteres positives Testergebnis wurde ebenfalls nicht überprüft (Lost to Follow-up).  
e: Von 90 eingeschlossenen Neugeborenen fehlt die Angabe des Testergebnisses (keine Angabe der Gründe); bei weiteren 60 Frühgeborenen wurde das ursprünglich als *inconclusive* eingeordnete Testergebnis nicht endgültig interpretiert, weil das Alter der 37. Gestationswoche nicht erreicht war (Angabe der Autoren).  
f: Es werden nur die als *abnormal* eingeordneten Ergebnisse berichtet; es fehlen Angaben zu *inconclusive* und *normal*-Ergebnissen.  
g: Es können nur die als „abnormal“ eingeordneten Ergebnisse der berichteten Teilpopulation zugeordnet werden; für diese Gruppe fehlen Angaben zu *inconclusive* und *normal*-Ergebnissen.  
SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt)

### A3.6.2.2 Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2

Die Übertragbarkeit der 5 Studien, deren Ergebnisse im Bericht dargestellt werden, ist in der folgenden Tabelle dargestellt. In den Studien mit starken Bedenken hinsichtlich der Übertragbarkeit ist die – im Vergleich zu dem im vorliegenden Versorgungskontext bekannte – hohe Prävalenz für SCID in den Studienpopulationen maßgeblich. Hinzu kommt, dass die Anwendung und Interpretation des Referenzstandards (Durchflusszytometrie) abhängig von lokalen Erfahrungen und schon aus diesem Grund unklar ist, ob ein im deutschen Versorgungskontext eingesetzter entsprechender Referenztest vergleichbar wäre.

Tabelle 28: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest I (Domäne 2)	Referenzstandard (Domäne 3)	Zusammenfassende Einschätzung
Kwan 2015	stark <sup>a</sup>	gering	unklar <sup>b</sup>	stark
Vogel 2014	entfällt <sup>c</sup>			
Kwan 2013	gering	gering	unklar <sup>b</sup>	gering
Verbsky 2012	entfällt <sup>c</sup>			
Routes 2009	entfällt <sup>c</sup>			
Chien 2015	stark <sup>d</sup>	gering	unklar <sup>b</sup>	stark
Kanegae 2016	gering	gering	unklar <sup>b</sup>	gering
de Felipe 2016	gering	gering	unklar <sup>b</sup>	gering
a: Die Inzidenz von SCID in der untersuchten Population ist sehr hoch und wird mit etwa 1:1580 als 30-mal höher als in anderen Populationen beschrieben. b: Die Anwendung und Interpretation des Referenzstandards (Durchflusszytometrie) ist abhängig von lokalen Erfahrungen. c: Die Ergebnisse werden nicht dargestellt, daher entfällt die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse. d: Die Inzidenz wird mit über 1:11 821 als wesentlich höher als in Deutschland geschätzt angesehen. SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt)				

### A3.7 Ergebnisse zu den Zielgrößen

Zielgrößen für die Nutzenbewertung des SCID-Screenings waren Maße der diagnostischen Güte in Hinblick auf die Entdeckung von Neugeborenen mit SCID.

Die Ergebnisse zur Testgüte aus 5 Studien sind in der folgenden Tabelle beschrieben. Bei **Chien 2015** ist die Antwort auf die Autorenanfrage hinsichtlich in der Publikation enthaltener Angaben zur Anzahl getesteter Neugeborener und zur Anzahl von Testergebnissen einge-

gangen. Bei **de Felipe 2016** ist die Autorenantwort hinsichtlich der um die Daten aus der Pilotstudie bereinigten Daten eingegangen (siehe Abschnitt A3.1.2.4).

Die Ergebnisse der 5 ausgewerteten Studien sind heterogen. Für den deutschen Versorgungskontext scheinen die Ergebnisse aus der Studie Kwan 2013 am aussagekräftigsten.

Die Ergebnisse der übrigen 3 eingeschlossenen Studien waren nicht interpretierbar und werden nicht dargestellt.

In der Studie **Vogel 2014** [28] wurden während der Studienlaufzeit unter dem ursprünglichen Grenzwert von 200 TRECs 2 sogenannte *borderline*-Kategorien eingeführt. Nach welchem Grenzwert die Ergebnisse ausgewertet wurden, bleibt unklar. Bei Zugrundelegung eines Grenzwertes von 200 TRECs (1745 positive Testergebnisse, abzüglich der Ergebnisse von 541 Frühgeborenen) bleibt die Datenanalyse unvollständig; mit 531 Verifizierungen wurde noch nicht einmal die Hälfte der positiven Testergebnisse mittels Referenztest überprüft. Eine Autorenanfrage wurde nicht gestellt.

Ähnliches gilt für die Publikationen **Verbsky 2012** [29] und **Routes 2009** [17]. Die Publikation Verbsky 2012 enthält die von Routes berichteten Daten. Innerhalb des von Verbsky berichteten Studienzeitraums wurde der Trennwert angepasst; eine Zuordnung der berichteten Ergebnisse zu den jeweils verwendeten Trennwerten ist nicht möglich. Wegen fehlender Angaben zum Patientenfluss ist unklar, wie viele der positiven Testergebnisse mittels Referenztest überprüft wurden. Eine Autorenanfrage mit der Bitte um eine Ergänzung der publizierten Daten blieb inhaltlich unbeantwortet.

Die unvollständige Anwendung des Referenztests ergibt sich für einen Teil der von Verbsky 2012 berichteten Daten aus der Studie von Routes 2008. In der Gruppe der Früh- und Termingeborenen haben nur 11 von 42 positiv getesteten Neugeborenen den Referenztest erhalten.

Zusammenfassend spricht die dürftige Datenlage für einen in Deutschland zu erwartenden PPV, der in etwa zwischen 4 % und 13 % liegen dürfte. Basis hierfür sind die Daten aus der mit Abstand größten Studie Kwan 2013, die insbesondere angesichts der Inzidenz dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.

Tabelle 29: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des Screeningtests auf SCID

Studie	n	Index-test	Trennwert	Referenztest	RP	FN	FP	RN	PPV in % [95 %-KI]
Kwan 2015	6100	TREC	> 40 TRECs (1. Messung) > 25 TRECs (2. Messung)	klinische Untersuchung, immunologisches Profil	4 <sup>a</sup>	-	0	-	100 [39,8; 100] <sup>b</sup>
Vogel 2014	485 912	TREC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1. Trennwert: durchschnittlicher Wert aus 3 Messungen beziehungsweise Wert aus 2 der 3 Messungen ≤ 200 TRECs/μL</li> <li>▪ 2. Trennwert: 150–200 TRECs/μL</li> <li>▪ 3. Trennwert: 125–200 TRECs/μL</li> </ul>	Vollblutanalyse (großes Blutbild), Durchfluss- zytometrie; wenn angemessen, stattdessen Bestimmung der Zellaktivierung mittels Mitogentest, Chromosomen- analyse oder Gentest	-	-	-	-	
Kwan 2013	993 724	TREC	> 40 TRECs (1. Messung) > 25 TRECs (2. Messung) <sup>c</sup>	Vollblutanalyse (großes Blutbild) mittels Durch- flusszytometrie; Lymphozyten- subgruppen- bestimmung	12 <sup>d</sup>	-	149	-	7,5 [3,9; 12,7] <sup>b</sup>
Chien 2015	106 391	TREC	≥ 40 TRECs/μL <sup>e</sup>	Vollblutanalyse (großes Blutbild mittels Durch- flusszytometrie), Test auf Mikrodeletions- syndrom 22q11.2	2 <sup>f</sup>	-	22	-	8,3 [1,0; 27,0] <sup>b</sup>
Routes 2009	71 000	TREC	> 25 TRECs	Lymphozyten- subgruppen- analyse mittels Durchfluss- zytometrie	-	-	-	-	

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte des Screeningtests auf SCID (Fortsetzung)

Studie	n	Index-test	Trennwert	Referenztest	RP	FN	FP	RN	PPV in % [95 %-KI]
Verbsky 2012	207 696	TREC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1. Trennwert: &lt; 25 TRECs/μL</li> <li>▪ 2. Trennwert: &lt; 40 TRECs/μL</li> </ul>	Lymphozyten-subgruppenanalyse mittels Durchflusszytometrie	-	-	-	-	
Kanegae 2016	8682	TREC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≥ 30 TRECs (1. Messung)</li> <li>▪ ≥ 30 TRECs (2. Messung)</li> </ul>	klinische Untersuchung, immunologisches Profil	0 <sup>g</sup>	-	3 <sup>g</sup>	-	0 [0; 70,8] <sup>b</sup>
de Felipe 2016	3810	TREC und KREC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 6 TRECs und / oder</li> <li>▪ &lt; 4 KRECs</li> </ul>	Lymphozyten-subgruppenanalyse mittels Durchflusszytometrie	0	-	4	-	0 [0; 60,2] <sup>b</sup>

a: RP mit der Diagnose homozygote Mutation für SCID-A  
b: eigene Berechnung  
c: 15 positiv getestete Neugeborene gingen nicht in die Auswertung ein (14 Todesfälle, 1 Lost to Follow-up)  
d: RP mit den Diagnosen: IL2RG (n = 4); JAK3 (n = 1); IL7R (n = 3); RAG1 (n = 4). Die weiteren berichteten Diagnosen fallen nicht unter die Definition eines SCID im Sinne des vorliegenden Berichts (RMRP I [n = 1], 22q11 Deletion [n = 1]; 1 Patient verstarb mit unbekannter genetischer Diagnose [Lymphocyt-Phenotyp: T-B+NK+]).  
e: testpositiv („abnormal“) bereits nach 1. Messung: n = 5; testpositiv („abnormal“) nach 2 Messungen: n = 19  
f: RP mit den Diagnosen: IL2RG, RAG1. Die weiteren berichteten Diagnosen fallen nicht unter die Definition eines SCID im Sinne des vorliegenden Berichts (SCID Variants; n = 2).  
g: Lost to Follow-up: n = 1  
FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; PPV: Positive predictive Value (positiver prädiktiver Wert); RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv, SCID: Severe combined Immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt); TREC: T-Cell Receptor Excision Circles

### A3.7.1 Meta-Analysen

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### A3.7.2 Sensitivitätsanalysen

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

### A3.7.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

## A4 Kommentare

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt A4.3. Außerdem werden in diesem Abschnitt die Aspekte gewürdigt, die in den Abschnitten A4.1 und A4.2 noch nicht adressiert wurden.

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

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 2 systematische Übersichten identifiziert (**Lipstein 2010** [14] und **van der Spek 2015** [64]). Darüber hinaus wurde 1 weitere systematische Übersichtsarbeit für das UK National Screening Committee identifiziert (**Bazian 2012**) [4], die auf der Arbeit von Lipstein aufbaut und diese aktualisiert.

In **Lipstein 2010** werden, wie im vorliegenden Bericht, einzelne Bausteine der Screeningkette untersucht. Für die Bewertung **frühere versus spätere Intervention** haben die Autoren 4 Studien eingeschlossen, darunter 3, die im Rahmen der vorliegenden Erstrecherche identifiziert, jedoch nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden [65-67]. Die von Lipstein eingeschlossene Studie Myers 2002 [25] wurde auch in die vorliegende Bewertung eingeschlossen. In der Aktualisierung von **Bazian 2012** sind zum Vergleich frühere versus spätere Therapie 5 weitere Studien eingeschlossen. Es handelt sich neben der für das Fazit des vorliegenden Berichts entscheidenden Studie Brown 2011 [24] um 4 weitere Studien, die vorliegend ausgeschlossen wurden, überwiegend wegen fehlender Angaben dazu, ob die früh behandelten Patienten tatsächlich durch ein Screening oder eine vergleichbare Diagnose-situation und nicht etwa wegen besonders schwerer SCID-Symptome gefunden wurden [68-71].

Für den Vergleich frühere versus spätere Therapie kommen Lipstein et al. zu einer positiven Bewertung einer früheren Stammzelltherapie, ohne dieses Ergebnis jedoch zu spezifizieren. Bazian stützt dieses Ergebnis mit dem Zusatz, dass der Vorteil in einer früheren kurativen Behandlung bestehe, wenn bis dahin keine Infektionen aufgetreten seien.

Für die Bewertung der **diagnostischen Güte** stützt sich **Lipstein 2010** auf 3 Fall-Kontroll-Studien und 1 Kohortenstudie, die die Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung nicht erfüllten beziehungsweise bereits auf Titel- / Abstractebene im Referenzencheck als nicht relevant ausgeschlossen wurden. Für die diagnostische Güte haben sie eigene Berechnungen angestellt und präsentieren Daten zur Sensitivität und Spezifität. Diese sind nicht überprüfbar, weil sie zum Teil auf unveröffentlichten Daten (schriftlichen Mitteilungen) beruhen.

**Bazian 2012** beschreibt darüber hinaus noch die hier nicht dargestellten Ergebnisse der eingeschlossenen Studien Verbsky 2012 [29] und Routes 2009 [17] sowie einiger weiterer

Studien, die vorliegend im Wesentlichen als Validierungsstudien ausgeschlossen wurden [15,16,72,73].

Die Übersichtsarbeit **van der Spek 2015** fokussiert auf die Bewertung der diagnostischen Güte eines Tests auf SCID. Diese Arbeit stellt, wie der vorliegende Bericht, nur Werte zum PPV dar, ohne die Daten in einer Meta-Analyse zusammenzufassen. Es wird auf die große Spannweite der publizierten Ergebnisse verwiesen.

Im Vergleich zu den 3 systematischen Übersichten wurde für die vorliegende Nutzenbewertung ein kleinerer Studienpool herangezogen. Gleichwohl deuten die Ergebnisse in die gleiche Richtung.

#### **A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens**

Die Anforderungen an das Evidenzlevel wurden stark reduziert, und zwar aufgrund der Seltenheit und der Schwere der Erkrankung sowie wegen der Möglichkeit, Studien zu identifizieren, die einen dramatischen Effekt zeigen. Dennoch liegt dem vorliegenden Bericht im Vergleich zu den anderen systematischen Übersichten ein kleinerer Studienpool zugrunde. Das liegt an der engeren Formulierung der Einschlusskriterien.

So wird vorliegend für den Einschluss als **Studie zum Vergleich früherer versus späteren Therapiebeginn** verlangt, dass in die Gruppe des früheren Therapiebeginns Patienten eingeschlossen wurden, die ähnlich wie in einer Screeningsituation identifiziert wurden. Um dies beurteilen zu können, waren konkrete Angaben zur Diagnose erforderlich, insbesondere zum Diagnosezeitpunkt oder zum Zustand des Neugeborenen (symptomatisch / asymptomatisch). Auszuschließen waren Studien, die zwar einen Vergleich zwischen verschiedenen Therapiezeitpunkten zuließen, aber keine entsprechenden Informationen zur Diagnose (Zeitpunkt und Anlass) boten. Dieses Vorgehen rechtfertigt sich aus der Überlegung heraus, dass eine Aussage für eine Kombination aus Screening und Therapie zu treffen war. Entscheidend für Screeningmaßnahmen ist, dass sie Betroffene bereits im asymptomatischen Zustand identifizieren können, um sie entsprechend früher einer Therapie zuführen zu können.

Die Anzahl der **Studien zur diagnostischen Güte** wurde insbesondere durch die Vorgabe bestimmt, dass die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse prospektiv festgelegt und an einer unabhängigen Stichprobe entwickelt worden sein müssen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist einerseits verständlich, wenn Studien dieses Kriterium nicht erfüllen, andererseits sind auf solcher Basis jedoch keine verlässlichen Aussagen zur diagnostischen Güte möglich.

Hervorzuheben als in die Übersichtsarbeit van der Spek 2015, nicht aber in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie ist Kwan 2014 [3]. In dieser Studie sind Daten aus 11 US-amerikanischen Staaten zusammengetragen, in denen das Screening auf SCID implementiert ist. So kommen die Autoren auf eine Zahl von 3 030 083 gescreenten

Neugeborenen. Daten von 4 Staaten wurden auch vorliegend aus den entsprechenden Primärstudien eingeschlossen [17,23,27-29]. Allerdings waren die Daten aus 3 dieser Publikationen aufgrund der unvollständigen Anwendung des Referenztestes nicht interpretierbar. Hinweise auf diese Defizite fehlen in der Publikation Kwan 2014. In der Zusammenschau mit den Unterschieden der 11 angewandten Screeningalgorithmen sind die präsentierten Daten nicht verlässlich. Im Übrigen geben diese eine ähnliche Spannbreite der diagnostischen Güte wieder wie der vorliegende Bericht.

Daten zur Sensitivität und Spezifität sind auch aus den dort dargestellten Ergebnissen nicht ableitbar. Zwar wurden bei Kwan 2014 keine falsch-negativen Befunde berichtet, aber die unsystematische Erfassung möglicherweise übersehener SCID-Fälle in dieser Studie erlaubt es nicht, hieraus auf eine 100%ige Sensitivität zu schließen.

### **A4.3 Würdigung der Stellungnahmen**

Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Die in der Stellungnahme angesprochenen Aspekte werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.3.1 bis A4.3.3 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 bzw. A2.2 dargestellt.

#### **A4.3.1 Würdigung des zusätzlichen Arguments: Gentherapie bei ADA-SCID**

Zwei Stellungnahmen beziehen sich auf die Gentherapie als Behandlungsoption bei ADA-Mangel. Beide verweisen auf die Zulassung eines Gentherapeutikums durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA). Ein Stellungnehmender hebt in diesem Zusammenhang die Notwendigkeit hervor, auch ADA-SCID kurz nach der Geburt zu erkennen.

In Kapitel 1 (Hintergrund) ist der ADA-Mangel ausdrücklich als Zielerkrankung eines SCID-Screenings genannt, Gleiches gilt für die Gentherapie als Therapieoption, sodass diese Aspekte bereits berücksichtigt sind. Der zwischenzeitlich erteilten Zulassung durch die EMA wurde durch Einfügen eines entsprechenden Verweises in Kapitel 1 (Hintergrund) Rechnung getragen. Darüber hinaus ist keine Änderung erforderlich.

### **A4.3.2 Würdigung der zusätzlichen Argumente zum relevanten Studienpool**

#### **A4.3.2.1 Berücksichtigung von Kwan 2014 und Pai 2014**

Die Stellungnehmenden einer Stellungnahme halten den Ausschluss der Studie Kwan 2014 [3] für ungerechtfertigt. Sie plädieren für die Beachtung der bisher größten Studie zum SCID-Screening.

Des Weiteren zitieren sie die ebenfalls ausgeschlossene Studie Pai 2014 [74] und verweisen auf die Möglichkeit, die beiden Studien als einen historischen Vergleich einer Strategie mit SCID-Screening versus kein Screening zu verwenden.

Die Gründe für den Ausschluss als Studie zur diagnostischen Güte sind in Abschnitt A4.2 dargelegt. Gleichzeitig wurde darauf verwiesen, dass die in der Studie Kwan 2014 wiedergegebene Spannweite der diagnostischen Güte der Spannweite der diagnostischen Güte der eingeschlossenen und ausgewerteten Studien des Berichts entspricht.

Die Studie Pai 2014 vergleicht 2 Gruppen von Kindern mit unterschiedlichem Alter zum Therapiebeginn (kleiner versus größer 3,5 Monate). Sie wurde ausgeschlossen, weil sie mangels Angabe zur Art der Diagnose (durch Screening beziehungsweise eine vergleichbare Situation oder aber durch klinische Präsentation) keine Daten zum Vergleich frühere versus spätere Therapie im Sinne des Berichts liefert.

Die Verwendung von Pai 2014 als historische Kontrolle in Zusammenschau mit der Studie Kwan 2014 für einen Vergleich Screening versus kein Screening ist ebenfalls nicht aussagekräftig: Das Institut verwendet zur Nutzenbewertung von Interventionen primär direkt vergleichende Studien. Aussagen für die Nutzenbewertung werden daher i. d. R. nur aus Ergebnissen direkt vergleichender Studien abgeleitet [40]. Entsprechend war ein im Rahmen des Berichts selbst durchzuführender Vergleich in der Berichtsmethodik nicht vorgesehen. Gründe, von der geplanten Berichtsmethodik abzuweichen, sind nicht ersichtlich.

Vorliegend kommt noch hinzu, dass Pai 2014 die 5-Jahres-Mortalität berichtet, während Kwan 2014 die Mortalität für ein Alter der Kinder „to Age  $\geq 11$  Month“ angibt. Ferner gibt es eine Überschneidung der Berichtszeiträume von 2 Jahren, wobei die Studiendauer bei Kwan 2014 bei ca. 5 Jahren liegt. Damit ist nicht auszuschließen, dass es Überschneidungen beider Studienpopulationen gibt.

Studien, in denen ein historischer Vergleich durchgeführt wird, indem neuere Daten denen aus einem früheren Zeitraum gegenübergestellt werden, hätten prinzipiell eingeschlossen werden können.

Es ist keine Änderung erforderlich.

#### **A4.3.2.2 Berücksichtigung von Grazioli 2014, la Marca 2014 und Speckmann 2012**

Unter Hervorhebung der Notwendigkeit eines Screenings auf SCID unter Verwendung eines kombinierten Tests auf TRECs und KRECs wird in einer Stellungnahme um die Bewertung eines solchen Screenings gebeten. Die Stellungnehmenden verweisen exemplarisch auf 3 Publikationen, die die Verwendung eines entsprechenden kombinierten Tests beschreiben. In einer weiteren Stellungnahme wird ebenfalls auf die Notwendigkeit des Screenings auf B- und T-Zellen-Defekte hingewiesen.

Die Bewertung von Screenings auch mit kombiniertem Test auf TREC und KREC war vorgesehen. Die von den Stellungnehmenden genannten Studien wurden in der systematischen Recherche identifiziert, waren jedoch als nicht relevant für die vorliegende Frage einzustufen: Grazioli 2014 [75] und Speckmann 2012 [76] aufgrund des Studiendesigns als Fallberichte; die Studie la Marca 2014 [77], weil sie von Tests auf PNP-Mangel mithilfe unterschiedliche Biomarker berichtet und nur unter anderem auch TREC und KREC an Filterkartenblut von Neugeborenen sowie anderen Personen mit bekannten Krankheitsstatus. Die Daten der einzigen identifizierten entsprechenden Publikation de Felipe 2016 [32] wurden nach zwischenzeitlichem Eingang der Autorenantwort in den Abschlussbericht eingefügt. Es ist keine weitere Änderung erforderlich.

#### **A4.3.3 Würdigung des zusätzlichen Arguments: Ergebnis der Nutzenbewertung**

Eine Stellungnehmende kritisiert die Ableitung eines Nutzens für ein SCID-Screening aufgrund der Datenlage. Sie hebt insbesondere hervor, dass Angaben über die Anzahl von Neugeborenen fehlen, die in dem Screening unentdeckt bleiben.

Wegen der durchgängig fehlenden Nachbeobachtung negativ getesteter Kinder wurden die Studien im VOPT-Design ausgewertet, wie in der berichtsspezifischen Methodik vorgesehen. Es werden lediglich Daten zum PPV berichtet. Die Tatsache fehlender Daten zur Anzahl durch das Screening nicht identifizierter Kinder ist durchgängig adressiert, so im Fazit (Kernaussage und Kapitel 6), im Ergebnisteil (Abschnitt 4.2.3) sowie in der Einordnung des Arbeitsergebnisses (Kapitel 5). Unabhängig von der Anzahl nichtidentifizierter Kinder mit SCID profitieren jedoch diejenigen Neugeborenen mit SCID von dem Screening, die früher identifiziert werden. Dagegen haben Neugeborene mit falsch-negativem Ergebnis aus einem SCID-Screening keinen Schaden zu erwarten im Vergleich zu einer Diagnosestrategie ohne SCID-Screening, weil ein negatives Testergebnis Neugeborene nicht von den übrigen Untersuchungen nach bisherigem diagnostischem Standard ausschließt (siehe Kapitel 5). Entsprechend der für den Bericht festgelegten Methodik war aus den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien ein Anhaltspunkt für einen Nutzen des Screenings mit den genannten Einschränkungen abzuleiten. Es ist keine Änderung erforderlich.

## A5 Literatur

1. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen); Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungs-/Wohnort, ICD10; D81.0 Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID) mit retikulärer Dysgenese [online]. 10.02.2015 [Zugriff: 19.10.2015]. URL: <https://www.gbe-bund.de>.
2. Verbsky J, Thakar M, Routes J. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3): 622-627.
3. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014; 312(7): 729-738.
4. Bazian. Screening for severe combined immunodeficiency: external review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC); version 3 [online]. 06.2012 [Zugriff: 20.10.2015]. URL: [http://legacy.screening.nhs.uk/policydb\\_download.php?doc=241](http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=241).
5. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Front Immunol* 2014; 5: 162.
6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: 10. Revision; German Modification; Version 2013 [online]. 21.09.2012 [Zugriff: 17.09.2015]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/index.htm>.
7. Schwarz K, Fugmann SD, Pannicke U, Bartram CR. Angeborene Immundefekte. In: Ganten D, Bartram CR (Ed). *Immunsystem und Infektiologie*. Berlin: Springer; 1999. S. 40-83. (Handbuch der Molekularen Medizin; Band 4).
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über Schutzimpfungen nach § 20d Abs. 1 SGB V (Schutzimpfungs-Richtlinie/SI-RL) [online]. 06.02.2016 [Zugriff: 11.10.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1118/SI-RL\\_2015-11-27\\_iK-2016-02-06.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1118/SI-RL_2015-11-27_iK-2016-02-06.pdf).
9. Albert M, Borte S, Wahn V. Konzept für ein bundesweites Modellprojekt zum Neugeborenen-Screening auf angeborene Immundefekte. *KinderImmunologische Mitteilungen* 2013; 2(2): 12-18.
10. Mannhardt-Laakmann W, Habermehl P, Zepp F. T-zelluläre und kombinierte T- und B-Zell-Immundefekte. *Kinder- und Jugendmedizin* 2008; 8(3): 137-149.
11. Buelow BJ, Routes JM, Verbsky JW. Newborn screening for SCID: where are we now? *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(12): 1649-1657.

12. Farmand S, Baumann U, Von Bernuth H, Borte M, Förster-Waldl E, Franke K et al. Diagnostik von primären Immundefekten; interdisziplinäre AWMF-Leitlinie (S2k). *Kinder- und Jugendmedizin* 2012; 12(1): 31-40.
13. European Society for Immunodeficiencies. ESID Registry: working definitions for clinical diagnosis of PID [online]. 11.05.2015 [Zugriff: 17.09.2015]. URL: [http://esid.org/content/download/13053/372959/file/ESIDRegistry\\_ClinicalCriteria.pdf](http://esid.org/content/download/13053/372959/file/ESIDRegistry_ClinicalCriteria.pdf).
14. Lipstein EA, Vorono S, Browning MF, Green NS, Kemper AR, Knapp AA et al. Systematic evidence review of newborn screening and treatment of severe combined immunodeficiency. *Pediatrics* 2010; 125(5): e1226-e1235.
15. Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, Kurtycz DF et al. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3): 522-527.
16. Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2): 391-398.
17. Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD et al. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia. *JAMA* 2009; 302(22): 2465-2470.
18. Gerstel-Thompson JL, Wilkey JF, Baptiste JC, Navas JS, Pai SY, Pass KA et al. High-throughput multiplexed T-cell-receptor excision circle quantitative PCR assay with internal controls for detection of severe combined immunodeficiency in population-based newborn screening. *Clin Chem* 2010; 56(9): 1466-1474.
19. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Kohn DB, Puck JM, Pai SY et al. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) report. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): 335-347.
20. European Medicines Agency. Strimvelis: European public assessment report; summary for the public [online]. 08.06.2016 [Zugriff: 05.09.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003854/WC500208202.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003854/WC500208202.pdf).
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie) [online]. 07.07.2016 [Zugriff: 11.10.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1240/RL\\_Kinder\\_2015-06-18.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1240/RL_Kinder_2015-06-18.pdf).
22. Kubiak C, Jyonouchi S, Kuo C, Garcia-Lloret M, Dorsey MJ, Sleasman J et al. Fiscal implications of newborn screening in the diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(6): 697-702.
23. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(1): 140-150.

24. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* 2011; 117(11): 3243-3246.
25. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 2002; 99(3): 872-878.
26. Cuvelier GD, Rubin TS, Wall DA, Schroeder ML. Long-term outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for ZAP70 deficiency. *J Clin Immunol* 2016; 36(7): 713-724.
27. Kwan A, Hu D, Song M, Gomes H, Brown DR, Bourque T et al. Successful newborn screening for SCID in the Navajo Nation. *Clin Immunol* 2015; 158(1): 29-34.
28. Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, Ballow M, Isabelle J, DiAntonio L et al. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *J Clin Immunol* 2014; 34(3): 289-303.
29. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, Hintermeyer M, Dasu T, Bonacci B et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol* 2012; 32(1): 82-88.
30. Chien YH, Chiang SC, Chang KL, Yu HH, Lee WI, Tsai LP et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *J Formos Med Assoc* 2015; 114(1): 12-16.
31. Kanegae MP, Barreiros LA, Mazzucchelli JT, Hadachi SM, De Figueiredo Ferreira Guilhoto LM, Acquesta AL et al. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2016; 92(4): 374-380.
32. De Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavon-Delgado A, Marquez J et al. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(1): 70-77.
33. Olbrich P, De Felipe B, Delgado-Pecellin C, Rodero R, Rojas P, Aguayo J et al. A first pilot study on the neonatal screening of primary immunodeficiencies in Spain: TRECS and KRECS identify severe T- and B-cell lymphopenia [Spanisch]. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81(5): 310-317.
34. Nantes University Hospital. Generalized neonatal screening of severe combined immunodeficiencies (DEPISTREC): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 22.02.2016 [Zugriff: 24.03.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244450>.
35. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. About the PIDTC [online]. [Zugriff: 14.06.2016]. URL: <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/pidtc/About-Us>.
36. United States Immunodeficiency Network. USIDNET Registry: primary immunodeficiency (PI) diseases registry at USIDNET [online]. [Zugriff: 14.06.2016]. URL: <https://usidnet.org/usidnet-registry/>.

37. Laberko A, Gennery AR. Cyto-reductive conditioning for severe combined immunodeficiency: help or hindrance? *Expert Rev Clin Immunol* 2015; 11(7): 785-788.
38. Cowan MJ, Gennery AR. Radiation-sensitive severe combined immunodeficiency: the arguments for and against conditioning before hematopoietic cell transplantation; what to do? *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(5): 1178-1185.
39. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström R, King J et al. Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden: a two-year pilot TREC and KREC screening study [eingereichtes Manuskript]. 2016.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
41. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
42. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
43. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
44. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
45. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
46. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): W1-W12.
47. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
48. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
49. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.

50. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
51. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
52. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
53. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.
54. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
55. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
56. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
57. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.
58. Children's Hospital of Fudan University. Neonatal screening of severe combined immunodeficiencies: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 24.03.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590328>.
59. Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago. Early diagnosis and stem cell transplantation for severe immunodeficiency diseases (SIDS): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 26.05.2009 [Zugriff: 24.03.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613561>.
60. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Natural history study of SCID disorders: full text view [online]. In: *ClinicalTrial.gov*. 16.03.2016 [Zugriff: 24.03.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186913>.
61. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Patients treated for SCID (1968-2010): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.03.2016 [Zugriff: 24.03.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346150>.
62. St. Jude Children's Research Hospital. Transplantation of hematopoietic cells in children with severe combined immunodeficiency syndrome: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 19.05.2009 [Zugriff: 24.03.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00152100>.
63. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.

64. Van der Spek J, Groenwold RH, Van der Burg M, Van Montfrans JM. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. *J Clin Immunol* 2015; 35(4): 416-430.
65. Kane L, Gennery AR, Crooks BN, Flood TJ, Abinun M, Cant AJ. Neonatal bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85(2): F110-F113.
66. Antoine C, Muller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003; 361(9357): 553-560.
67. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert L, Williams LW, Roberts JL et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999; 340(7): 508-516.
68. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res* 2011; 49(1-3): 25-43.
69. Chan A, Scalchunes C, Boyle M, Puck JM. Early vs. delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: a family perspective survey. *Clin Immunol* 2011; 138(1): 3-8.
70. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(3): 602-10.e1-11.
71. Railey MD, Lokhnygina Y, Buckley RH. Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis. *J Pediatr* 2009; 155(6): 834-840.e1.
72. Comeau AM, Hale JE, Pai SY, Bonilla FA, Notarangelo LD, Pasternack MS et al. Guidelines for implementation of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(Suppl 2): S273-S281.
73. Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, Sato H, Horiuchi K, Ohtsuka Y et al. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. *J Pediatr* 2009; 155(6): 829-833.
74. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 434-446.
75. Grazioli S, Bennett M, Hildebrand KJ, Vallance H, Turvey SE, Junker AK. Limitation of TREC-based newborn screening for ZAP70 severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol* 2014; 153(1): 209-210.

76. Speckmann C, Neumann C, Borte S, Marca GL, Sass JO, Wiech E et al. Delayed-onset adenosine deaminase deficiency: strategies for an early diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(4): 991-994.
77. La Marca G, Canessa C, Giocaliere E, Romano F, Malvagia S, Funghini S et al. Diagnosis of immunodeficiency caused by a purine nucleoside phosphorylase defect by using tandem mass spectrometry on dried blood spots. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(1): 155-159.
78. Cochrane Library. How CENTRAL is created [online]. [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <http://www.cochranelibrary.com/help/central-help.html>.
79. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme: 10. Revision; German Modification; Version 2013 [online]. 21.09.2012 [Zugriff: 17.09.2015]. URL: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2013/index.htm>.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

#### Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Kubiak C, Jyonouchi S, Kuo C, Garcia-Lloret M, Dorsey MJ, Sleasman J et al. Fiscal implications of newborn screening in the diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(6): 697-702.

#### Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* 2011; 117(11): 3243-3246.

Cuvelier GD, Rubin TS, Wall DA, Schroeder ML. Long-term outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for ZAP70 deficiency. *J Clin Immunol* 2016; 36(7): 713-724.

Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 2002; 99(3): 872-878.

#### Studien zur diagnostischen Güte

1. Chien YH, Chiang SC, Chang KL, Yu HH, Lee WI, Tsai LP et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *J Formos Med Assoc* 2015; 114(1): 12-16.

2. De Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavon-Delgado A, Marquez J et al. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(1): 70-77.

3. Kanegae MP, Barreiros LA, Mazzucchelli JT, Hadachi SM, De Figueiredo Ferreira Guilhoto LM, Acquesta AL et al. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2016; 92(4): 374-380.

4. Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(1): 140-150.

5. Kwan A, Hu D, Song M, Gomes H, Brown DR, Bourque T et al. Successful newborn screening for SCID in the Navajo Nation. *Clin Immunol* 2015; 158(1): 29-34.

6. Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD et al. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia. *JAMA* 2009; 302(22): 2465-2470.

7. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, Hintermeyer M, Dasu T, Bonacci B et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol* 2012; 32(1): 82-88.

8. Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, Ballow M, Isabelle J, DiAntonio L et al. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *J Clin Immunol* 2014; 34(3): 289-303. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, Hintermeyer M, Dasu T, Bonacci B et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol* 2012; 32(1): 82-88.

Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, Ballow M, Isabelle J, DiAntonio L et al. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *J Clin Immunol* 2014; 34(3): 289-303.

### **A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

Lipstein EA, Vorono S, Browning MF, Green NS, Kemper AR, Knapp AA et al. Systematic evidence review of newborn screening and treatment of severe combined immunodeficiency. *Pediatrics* 2010; 125(5): e1226-e1235.

Van der Spek J, Groenwold RH, Van der Burg M, Van Montfrans JM. TREC based newborn screening for severe combined immunodeficiency disease: a systematic review. *J Clin Immunol* 2015; 35(4): 416-430.

### **A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen**

#### **Nicht E1 (Population)**

1. Antoine C, Muller S, Cant A, Cavazzana-Calvo M, Veys P, Vossen J et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003; 361(9357): 553-560.

2. Bertrand Y, Landais P, Friedrich W, Gerritsen B, Morgan G, Fasth A et al. Influence of severe combined immunodeficiency phenotype on the outcome of HLA non-identical, T-cell-depleted bone marrow transplantation: a retrospective European survey from the European Group for Bone Marrow Transplantation and the European Society for Immunodeficiency. *J Pediatr* 1999; 134(6): 740-748.

3. Bortin MM, Rimm AA. Severe combined immunodeficiency disease: characterization of the disease and results of transplantation. *JAMA* 1977; 238(7): 591-600.

4. Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2): 391-398.

5. Cipe FE, Dogu F, Aytekin C, Yuksek M, Kendirli T, Yildiran A et al. HLA-haploidentical transplantations for primary immunodeficiencies: a single-center experience. *Pediatr Transplant* 2012; 16(5): 451-457.

6. Fischer A, Griscelli C, Friedrich W, Kubanek B, Levinsky R, Morgan G et al. Bone-marrow transplantation for immunodeficiencies and osteopetrosis: European survey, 1968-1985. *Lancet* 1986; 2(8515): 1080-1084.

7. Fischer A, Landais P, Friedrich W, Morgan G, Gerritsen B, Fasth A et al. European experience of bone-marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *Lancet* 1990; 336(8719): 850-854.
8. Fronkova E, Klocperk A, Svaton M, Novakova M, Kotrova M, Kayserova J et al. The TREC/KREC assay for the diagnosis and monitoring of patients with DiGeorge syndrome. *PLoS One* 2014; 9(12): e114514.
9. Gennery AR, Slatter MA, Grandin L, Taupin P, Cant AJ, Veys P et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(3): 602-10.e1-11.
10. Giri N, Vowels M, Ziegler JB, Ford D, Lam-Po-Tang R. HLA non-identical T-cell-depleted bone marrow transplantation for primary immunodeficiency diseases. *Aust N Z J Med* 1994; 24(1): 26-30.
11. Jilkina O, Thompson JR, Kwan L, Van Caesele P, Rockman-Greenberg C, Schroeder ML. Retrospective TREC testing of newborns with severe combined immunodeficiency and other primary immunodeficiency diseases. *Mol Genet Metab Rep* 2014; 1: 324-333.
12. Morio T, Atsuta Y, Tomizawa D, Nagamura-Inoue T, Kato K, Ariga T et al. Outcome of unrelated umbilical cord blood transplantation in 88 patients with primary immunodeficiency in Japan. *Br J Haematol* 2011; 154(3): 363-372.
13. Patel NC, Chinen J, Rosenblatt HM, Hanson IC, Brown BS, Paul ME et al. Long-term outcomes of nonconditioned patients with severe combined immunodeficiency transplanted with HLA-identical or haploidentical bone marrow depleted of T cells with anti-CD6 mAb. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(6): 1185-1193.
14. Petrovic A, Dorsey M, Miotke J, Shepherd C, Day N. Hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with primary immunodeficiency diseases at All Children's Hospital/University of South Florida. *Immunol Res* 2009; 44(1-3): 169-178.
15. Railey MD, Lokhnygina Y, Buckley RH. Long-term clinical outcome of patients with severe combined immunodeficiency who received related donor bone marrow transplants without pretransplant chemotherapy or post-transplant GVHD prophylaxis. *J Pediatr* 2009; 155(6): 834-840.e1.
16. Smogorzewska EM, Brooks J, Annett G, Kapoor N, Crooks GM, Kohn DB et al. T cell depleted haploidentical bone marrow transplantation for the treatment of children with severe combined immunodeficiency. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2000; 48(2): 111-118.
17. Teigland CL, Parrott RE, Buckley RH. Long-term outcome of non-ablative booster BMT in patients with SCID. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48(8): 1050-1055.
18. Titman P, Pink E, Skucek E, O'Hanlon K, Cole TJ, Gaspar J et al. Cognitive and behavioral abnormalities in children after hematopoietic stem cell transplantation for severe congenital immunodeficiencies. *Blood* 2008; 112(9): 3907-3913.

19. Tsuji Y, Imai K, Kajiwara M, Aoki Y, Isoda T, Tomizawa D et al. Hematopoietic stem cell transplantation for 30 patients with primary immunodeficiency diseases: 20 years experience of a single team. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(5): 469-477.

### **Nicht E2 (Intervention / Indextest)**

1. Al-Ghoniaim A. Stem cell transplantation for primary immunodeficiencies: King Faisal Specialist Hospital experience from 1993 to 2006. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42(Suppl 1): S53-S56.

2. Al-Herz W, Notarangelo LD, Sadek A, Buckley R. Combined immunodeficiency in the United States and Kuwait: Comparison of patients' characteristics and molecular diagnosis. *Clin Immunol* 2015; 161(2): 170-173.

3. Azzari C, La Marca G, Resti M. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: a reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(6): 1394-1399.

4. Bousfiha AA, Jeddane L, El Hafidi N, Benajiba N, Rada N, El Bakkouri J et al. First report on the Moroccan registry of primary immunodeficiencies: 15 years of experience (1998-2012). *J Clin Immunol* 2014; 34(4): 459-468.

5. Chan A, Scalchunes C, Boyle M, Puck JM. Early vs. delayed diagnosis of severe combined immunodeficiency: a family perspective survey. *Clin Immunol* 2011; 138(1): 3-8.

6. De Pagter AP, Bredius RG, Kuijpers TW, Tramper J, Van der Burg M, Van Montfrans J et al. Overview of 15-year severe combined immunodeficiency in the Netherlands: towards newborn blood spot screening. *Eur J Pediatr* 2015; 174(9): 1183-1188.

7. Dinardo L, Brown V, Perez E, Bunin N, Sullivan KE. A single-center study of hematopoietic stem cell transplantation for primary immune deficiencies (PID). *Pediatr Transplant* 2012; 16(1): 63-72.

8. Dvorak CC, Cowan MJ, Logan BR, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM et al. The natural history of children with severe combined immunodeficiency: baseline features of the first fifty patients of the primary immune deficiency treatment consortium prospective study 6901. *J Clin Immunol* 2013; 33(7): 1156-1164.

9. Eapen M, Ahn KW, Orchard PJ, Cowan MJ, Davies SM, Fasth A et al. Long-term survival and late deaths after hematopoietic cell transplantation for primary immunodeficiency diseases and inborn errors of metabolism. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(9): 1438-1445.

10. Haddad E, Landais P, Friedrich W, Gerritsen B, Cavazzana-Calvo M, Morgan G et al. Long-term immune reconstitution and outcome after HLA-nonidentical T-cell-depleted bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency: a European retrospective study of 116 patients. *Blood* 1998; 91(10): 3646-3653.

11. Hamidieh AA, Behfar M, Pourpak Z, Faghihi-Kashani S, Fazlollahi MR, Hosseini AS et al. Long-term outcomes of fludarabine, melphalan and antithymocyte globulin as reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency disorders: a prospective single center study. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(2): 219-226.
12. La Marca G, Canessa C, Giocaliere E, Romano F, Duse M, Malvagia S et al. Tandem mass spectrometry, but not T-cell receptor excision circle analysis, identifies newborns with late-onset adenosine deaminase deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(6): 1604-1610.
13. La Marca G, Giocaliere E, Malvagia S, Funghini S, Ombrone D, Della Bona ML et al. The inclusion of ADA-SCID in expanded newborn screening by tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 88: 201-206.
14. Lim DL, Thong BY, Ho SY, Shek LP, Lou J, Leong KP et al. Primary immunodeficiency diseases in Singapore: the last 11 years. *Singapore Med J* 2003; 44(11): 579-586.
15. Mazzolari E, De Martiis D, Forino C, Lanfranchi A, Giliani S, Marzollo R et al. Single-center analysis of long-term outcome after hematopoietic cell transplantation in children with congenital severe T cell immunodeficiency. *Immunol Res* 2009; 44(1-3): 4-17.
16. Mellouli F, Mustapha IB, Khaled MB, Besbes H, Ouederni M, Mekki N et al. Report of the tunisian registry of primary immunodeficiencies: 25-years of experience (1988-2012). *J Clin Immunol* 2015; 35(8): 745-753.
17. Mendez-Echevarria A, Del Rosal T, Perez-Costa E, Rodriguez-Pena R, Zarauza A, Ferreira-Cerdan A et al. Clinical features before hematopoietic stem cell transplantation or enzyme replacement therapy of children with combined immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35(7): 794-798.
18. Meshaal S, El Hawary R, Elsharkawy M, Mousa RK, Farid RJ, Abd Elaziz D et al. Mutations in Recombination Activating Gene 1 and 2 in patients with severe combined immunodeficiency disorders in Egypt. *Clin Immunol* 2015; 158(2): 167-173.
19. Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, Tiedemann K, Shaw P, Teague L et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(3): 338-343.
20. Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood* 2009; 113(17): 4114-4124.
21. Odek C, Kendirli T, Dogu F, Yaman A, Vatansever G, Cipe F et al. Patients with primary immunodeficiencies in pediatric intensive care unit: outcomes and mortality-related risk factors. *J Clin Immunol* 2014; 34(3): 309-315.

22. Olbrich P, De Felipe B, Delgado-Pecellin C, Rodero R, Rojas P, Aguayo J et al. A first pilot study on the neonatal screening of primary immunodeficiencies in Spain: TRECS and KRECS identify severe T- and B-cell lymphopenia [Spanisch]. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81(5): 310-317.
23. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 434-446.
24. Pasic S, Vujic D, Veljkovic D, Slavkovic B, Mostarica-Stojkovic M, Minic P et al. Severe combined immunodeficiency in Serbia and Montenegro between years 1986 and 2010: a single-center experience. *J Clin Immunol* 2014; 34(3): 304-308.
25. Rao K, Adams S, Qasim W, Allwood Z, Worth A, Silva J et al. Effect of stem cell source on long-term chimerism and event-free survival in children with primary immunodeficiency disorders after fludarabine and melphalan conditioning regimen. *J Allergy Clin Immunol* 20.04.2016 [Epub ahead of print].
26. Rousso SZ, Shamriz O, Zilkha A, Braun J, Averbuch D, Or R et al. Hematopoietic stem cell transplantations for primary immune deficiencies: 3 decades of experience from a tertiary medical center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(5): e295-e300.
27. Rozmus J, Junker A, Thibodeau ML, Grenier D, Turvey SE, Yacoub W et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) in Canadian children: a national surveillance study. *J Clin Immunol* 2013; 33(8): 1310-1316.
28. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, Blanche S, Donadieu J, De Saint-Basile G et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993; 123(4): 564-572.
29. Wahlstrom J, Patel K, Eckhert E, Kong D, Horn B, Cowan MJ et al. Transplacental maternal engraftment and posttransplantation graft-versus-host disease in children with severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 16.06.2016 [Epub ahead of print].
30. Yao CM, Han XH, Zhang YD, Zhang H, Jin YY, Cao RM et al. Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): report from Shanghai, China (2004-2011). *J Clin Immunol* 2013; 33(3): 526-539.

### **Nicht E3 (Vergleich / Referenztest)**

1. Adams SP, Rashid S, Premachandra T, Harvey K, Ifederu A, Wilson MC et al. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *J Clin Immunol* 2014; 34(3): 323-330.
2. Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, Dvorak CC, Puck JM, Logan BR et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(4): 1092-1098.

### **Nicht E4 (patientenrelevante Endpunkte / Zielgrößen)**

1. Naylor EW, Orfanos AP, Guthrie R. An improved screening test for adenosine deaminase deficiency. *J Pediatr* 1978; 93(3): 473-476.

### **Nicht E5 (Studientyp)**

1. Akar HH, Patiroglu T, Hershfield M, Van der Burg M. Combined immunodeficiencies: twenty years experience from a single center in Turkey. *Cent Eur J Immunol* 2016; 41(1): 107-115.

2. Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, Kurtycz DF et al. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3): 522-527.

3. Borte S, Von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood* 2012; 119(11): 2552-2555.

4. Comeau AM, Hale JE, Pai SY, Bonilla FA, Notarangelo LD, Pasternack MS et al. Guidelines for implementation of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Inher Metab Dis* 2010; 33(Suppl 2): S273-S281.

5. Ding Y, Thompson JD, Kobrynski L, Ojodu J, Zarbalian G, Grosse SD. Cost-effectiveness/cost-benefit analysis of newborn screening for severe combined immune deficiency in Washington State. *J Pediatr* 2016; 172: 127-135.

6. Edgar JDM, Buckland M, Guzman D, Conlon NP, Knerr V, Bangs C et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) Registry: report of the first 4 years' activity 2008-2012. *Clin Exp Immunol* 2014; 175(1): 68-78.

7. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014; 312(7): 729-738.

8. Liebrich W, Emanuel S, Esser M. Primary immunodeficiency. *Current allergy & clinical immunology* 2015; 28(4): 305-307.

9. McGhee SA, Stiehm ER, Cowan M, Krogstad P, McCabe ER. Two-tiered universal newborn screening strategy for severe combined immunodeficiency. *Mol Genet Metab* 2005; 86(4): 427-430.

10. McWilliams LM, Dell Railey M, Buckley RH. Positive family history, infection, low absolute lymphocyte count (ALC), and absent thymic shadow: diagnostic clues for all molecular forms of severe combined immunodeficiency (SCID). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(4): 585-591.

11. Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, Sato H, Horiuchi K, Ohtsuka Y et al. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. *J Pediatr* 2009; 155(6): 829-833.

12. Muller SM, Friedrich W. Stem cell transplantation for treatment of primary immunodeficiency disorders. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2005; 4(1): 1-8.
13. Nicholas S, Krance RA, Hanson IC, Chinen J, Mamlök RJ, Roifman CM et al. Early versus delayed diagnosis of SCID: triumph versus tragedy. *Clin Immunol* 2011; 139(3): 360-362.
14. Patiroglu T, Akar HH, Unal E, Ozdemir MA, Karakukcu M. Hematopoietic stem cell transplant for primary immunodeficiency diseases: a single-center experience. *Exp Clin Transplant* 21.03.2016 [Epub ahead of print].
15. Somech R, Lev A, Simon AJ, Korn D, Garty BZ, Amariglio N et al. Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study. *Isr Med Assoc J* 2013; 15(8): 404-409.

#### **Nicht E6 (Vollpublikation)**

1. Azzari C. Neonatal screening of severe combined immunodeficiency [Italienisch]. *Area Pediatrica* 2012; 13(1): 20-24.
2. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res* 2011; 49(1-3): 25-43.
3. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK et al. Erratum: "Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States" (*JAMA* 2014; 312(7): 729-738). *JAMA* 2014; 312(12): 1259.
4. Leinmüller R. Newborn screening for severe immunodeficiencies: early diagnosis correlates with high cure rates. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(1-2): A31-A32.
5. Thomas C, Mirallié S, Pierres C, Dert C, Clément MC, Mahlaoui N et al. Neonatal screening of severe combined immunodeficiencies [Französisch]. *Arch Pediatr* 2015; 22(6): 646-652.
6. Verbsky J, Thakar M, Routes J. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3): 622-627.

## A7 Suchstrategien

### A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### A7.1.1 Embase

##### Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2016 August 12

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Ausschluss von Tierstudien: Cochrane Library [78]

#	Searches
1	*combined immunodeficiency/
2	exp severe combined immunodeficiency/
3	((primary or severe) adj3 (immunodeficienc* or T-cell lymphopenia)).ab,ti.
4	(scid not (mouse or mice)).mp.
5	or/1-4
6	exp infant/
7	(newborn* or neonat* or infan* or pediatric*).ti,ab.
8	or/6-7
9	Newborn screening/
10	and/5,9
11	screening*.ab,ti.
12	T lymphocyte receptor/
13	((kappa or T-cell) adj5 excision circle*).ab,ti.
14	Interleukin 7/
15	(interleukin-7 or IL-7).ab,ti.
16	or/11-15
17	(and/5,8,16) or 10
18	exp stem cell transplantation/
19	exp bone marrow transplantation/
20	((bone marrow* or stem cell* or cord blood or hematopoietic) adj3 transplant*).ab,ti.
21	or/18-20
22	and/5,21
23	or/17,22
24	23 not medline*.cr.
25	case report/ not exp controlled study/
26	24 not 25

#	Searches
27	exp experimental organism/ or animal tissue/ or animal cell/ or exp animal disease/ or exp carnivore disease/ or exp bird/ or exp experimental animal welfare/ or exp animal husbandry/ or animal behavior/ or exp animal cell culture/ or exp mammalian disease/ or exp mammal/ or exp marine species/ or nonhuman/ or animal.hw.
28	27 not human/
29	26 not 28

### A7.1.2 MEDLINE

#### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations August 12, 2016
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to August Week 1 2016
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update August 12, 2016
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print August 12, 2016

#	Searches
1	Severe Combined Immunodeficiency/
2	Immunologic Deficiency Syndromes/su
3	((primary or severe) adj3 (immunodeficienc* or T-cell lymphopenia)).ab,ti.
4	(scid not (mouse or mice)).mp.
5	or/1-4
6	(newborn* or neonat* or infan* or pediatric*).ti,ab.
7	exp infant/
8	or/6-7
9	Neonatal Screening/
10	and/5,9
11	screening*.ab,ti.
12	Receptors, Antigen, T-Cell/
13	((kappa or T-cell) adj5 excision circle*).ab,ti.
14	Interleukin-7/
15	(interleukin-7 or IL-7).ab,ti.
16	or/11-15
17	(and/5,8,16) or 10
18	exp Stem Cell Transplantation/

#	Searches
19	Bone Marrow Transplantation/
20	((bone marrow* or stem cell* or cord blood or hematopoietic) adj3 transplant*).ab,ti.
21	or/18-20
22	and/5,21
23	or/17,22
24	animals/ not humans/
25	23 not 24

### A7.1.3 PubMed

#### Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search ((primary [TIAB] OR severe [TIAB]) AND (immunodeficienc* [TIAB] OR T-cell lymphopenia [TIAB]))
#2	Search (SCID NOT (mouse or mice))
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search (newborn*[TIAB] OR neonat*[TIAB] OR infan*[TIAB] OR pediatric*[TIAB])
#5	Search screening* [TIAB]
#6	Search ((kappa [TIAB] OR T-cell [TIAB]) AND excision circle* [TIAB])
#7	Search (interleukin-7 [TIAB] OR IL-7 [TIAB])
#8	Search (#5 OR #6 OR #7)
#9	Search (#3 AND #4 AND #8)
#10	Search ((bone marrow* [TIAB] OR stem cell* [TIAB] OR cord blood [TIAB] OR hematopoietic [TIAB]) AND transplant* [TIAB])
#11	Search (#3 AND #10)
#12	Search (#9 OR #11)
#14	Search (#12 NOT medline[sb])

### A7.1.4 The Cochrane Library

#### Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 8 of 12, August 2016
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 7 of 12, July 2016
- Health Technology Assessment Database: Issue 3 of 4, July 2016

ID	Search
#1	[mh "Severe Combined Immunodeficiency "]
#2	[mh "Immunologic Deficiency Syndromes "/SU]
#3	((primary or severe) near/3 (immunodeficienc* or T-cell lymphopenia))
#4	("SCID" not (mouse or mice)) .ab,ti
#5	{or #1-#4}
#6	newborn* or neonat* or infan* or pediatric*
#7	[mh infant ]
#8	[79-#7]
#9	[mh "Neonatal Screening "]
#10	{and #5, #9}
#11	screening*
#12	[mh "Receptors, Antigen, T-Cell "]
#13	((kappa or T-cell) near/5 excision circle*)
#14	[mh Interleukin-7 ]
#15	(interleukin-7 or IL-7)
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
#17	{and #5, #8, #16} or #10
#18	[mh "Stem Cell Transplantation "]
#19	[mh "Bone Marrow Transplantation "]
#20	((bone marrow* or stem cell* or cord blood or hematopoietic) near/3 transplant*)
#21	{or #18-#20}
#22	{and #5, #21}
#23	{or #17, #22} in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

**A7.2 Suche in Studienregistern****A7.2.1 ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health**URL: <http://www.clinicaltrials.gov>

Eingabeoberfläche: Advanced Search

**Suchstrategie**

(( primary OR severe ) AND ( immunodeficiency OR T-cell lymphopenia ) OR SCID )  
AND ( ( screening OR kappa excision circle OR T-cell excision circle OR interleukin-7 OR  
IL-7 ) AND ( Infant OR newborn OR neonatal OR pediatric ) OR transplantation )

**A7.2.2 EU Clinical Trials Register****Anbieter: European Medicines Agency**URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

Eingabeoberfläche: Basic Search

**Suchstrategie**

("primary immunodeficiency" OR "severe immunodeficiency" OR "primary T-cell  
lymphopenia" OR "severe T-cell lymphopenia" OR "severe combined immunodeficiency")  
AND (screening OR "kappa excision circle" OR "T-cell excision circle" OR interleukin-7  
OR IL-7 OR transplant\*)

**A7.2.3 International Clinical Trials Registry Platform Search Portal****Anbieter: World Health Organization**URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>

Eingabeoberfläche: Advanced Search

**Suchstrategie**

primary immunodeficiency OR severe immunodeficiency OR primary T-cell lymphopenia  
OR severe T-cell lymphopenia OR severe combined immunodeficiency OR SCID *in the  
Condition*  
Recruitment status is ALL

## A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

### A8.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

#### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Becker, Monika	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Borte, Michael	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Mathes, Tim	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Pieper, Dawid	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Stand: **05.04.2018**

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

### **Unterausschuss Methodenbewertung**

#### **Erläuterungen zur Einholung von Expertenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung angeborener schwerer kombinierter Immundefekte mittel TREC und KREC (SCID-Screening)**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft Untersuchungs- und Behandlungsmethoden daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten erforderlich sind; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Das entsprechende Bewertungsverfahren dient der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der zu bewertenden Methode. Auf der Grundlage der entsprechenden Bewertungsergebnisse entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf.

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung angeborener schwerer kombinierter Immundefekte mittels TREC und KREC. Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den G-BA sind die wissenschaftlichen Belege, die Sie zur Begründung Ihrer Beantwortung anführen. Bitte ergänzen Sie Ihre Antworten daher durch Angabe der Quellen, die für die Beurteilung des genannten Verfahrens maßgeblich sind und fügen Sie die Quellen bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Wir bitten Sie, uns Ihre Unterlagen in elektronischer Form (z. B. Word- oder PDF-Dokumente) per E-Mail an [scid@g-ba.de](mailto:scid@g-ba.de) zu übersenden.

Mit der Abgabe Ihrer Expertise erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in einem Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses wiedergegeben werden kann, der mit Abschluss der Beratung zu jedem Thema erstellt und der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht wird.

#### **Funktion des Experten**

Bitte geben Sie an, in welcher Funktion Sie diese Einschätzung abgeben (z. B. Verband, Institution, Hersteller, Leistungserbringer, Privatperson).

- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e.V. (API)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

#### Hinweis der DGKJ:

„Den Fragenkatalog hat die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) umfassend und sehr differenziert beantwortet; daher verzichten wir auf eine eigene Ausarbeitung und schließen uns der Beantwortung der API an.“

**Hinweise zu Punkt 8 und Punkt 15 (siehe unten).**



# Fragen

## zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung angeborener schwerer kombinierter Immundefekte mittel TREC und KREC (SCID-Screening)

Erkrankung	
1. Welche Krankheitsbilder werden unter den schweren kombinierten Immundefekten subsumiert?	<p><b>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e.V. (API)</b></p> <p>Laut der Klassifikation der IUIS (International Union of Immunodeficiency Societies) handelt es sich bei SCID um angeborene Immundefekte der T-zellulären und humoralen Immunität mit T-Lymphopenie (Picard et al. J Clin Immunol 2015).</p>
	<p><b>Anhörung</b></p> <p>Bei der Detektion mittels TREC werden die Neugeborenen identifiziert, die einen schweren T-Zell-Mangel aufweisen. Diese Neugeborenen werden unter den ‚klassischen‘ SCID subsumiert.</p>
2. In welchem Stadium (z.B. akut, subakut, chronisch) und zu welchem Zeitpunkt wird <u>derzeit</u> die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?	<p><b>API</b></p> <p>Die Erkrankung ist praktisch immer akut und ein medizinischer Notfall. Die Diagnose eines SCID ergibt sich im Regelfall erst <u>nach</u> lebensbedrohlichen Infektionen. Derzeit wird die Erkrankung nur in Ausnahmefällen <u>vor</u> Eintreten infektiologischer Komplikationen erkannt, z.B. bei positiver Familienanamnese. Schwere Infektionen oder Impfkomplicationen (Rotavirusimpfung) zeigen sich in der Regel zwischen dem 3. und 8. Lebensmonat. Wird dank eines Indexfalles in der Familie die Diagnose früher und damit rechtzeitig gestellt, führt die zeitnahe Behandlung (Stammzelltransplantation) zu einem besseren Überleben (Brown et al. Blood 2011).</p>
3. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt?	<p><b>API</b></p> <p>Die auf der ICD10 basierenden Angabe der Neuerkrankungen (Bericht des IQWiG) werden in Deutschland mit 20-30/Jahr angegeben (<a href="https://www.iqwig.de/download/S15-02_Abschlussbericht_SCID-Screening.pdf">https://www.iqwig.de/download/S15-02_Abschlussbericht_SCID-Screening.pdf</a>). Die jährlich im Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantation PRST registrierten Patienten (16/Jahr) erfassen nicht die vor Stammzelltransplantation verstorbenen oder nicht als SCID diagnostiziert verstorbenen Säug-</p>



# Fragen

	<p>linge. In Nordamerika wird ohne Screening von einer Dunkelziffer von ca. 50% ausgegangen (Levenson D 2014). Auf Basis der Screening-Daten aus den USA wird dort die SCID-Prävalenz auf 1:58.000 geschätzt (Kwan et al. JAMA 2014).</p>
	<p><b>Anhörung</b></p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass die Zahl der mit SCID diagnostizierten Kinder durch ein Screening steigen wird. Eine damit einhergehende Limitation möglicher Stammzellspender wird jedoch nicht gesehen.</p>
<p>4. Welche Krankheitsverläufe sind Ihnen bekannt?</p>	<p><b>API</b></p> <p>Der Krankheitsverlauf ist ohne immunrekonstitutive Therapie immer tödlich, meist zwischen dem 16. und 18. Lebensmonat. Die Patienten fallen daher häufig durch eine Pneumocystis jiroveci Pneumonie (PJP) oder eine andere schwere Infektion (CMV, Adenovirus, Pilzerkrankung etc.) auf. Auch Impfkomplicationen (Rotavirus, bei ausländischen Kindern auch BCG) können zur Diagnose SCID beitragen. Anders ist es bei Patienten, welche durch die positive Familienanamnese ohne Symptome frühzeitig erkannt und therapiert werden. Die Prognose dieser Kinder ist signifikant besser (Brown et al. Blood 2011).</p>
	<p><b>Anhörung</b></p> <p>Bei SCID Patienten mit schwerer T-Zell-Lymphopenie sind frühzeitig therapeutische Maßnahmen erforderlich, sonst versterben die Patienten an opportunistischen Infektionen. Die Lebenserwartung ohne prophylaktische Behandlung beträgt ein bis zwei Lebensjahre. SCID-Patienten, die frühzeitig eine Stammzelltransplantation erhalten, entwickeln sich normal und haben nach heutigem Kenntnisstand keine Einschränkungen aufgrund dieser Grunderkrankung und einer entsprechenden Therapie. Lebendimpfung - wie z.B. Rotavirusimpfung, die bereits im 2. Lebensmonat empfohlen wird – führt zu schwerwiegenden Komplikationen. (Anm. GF: Kinder, die an dem Krankheitsbild SCID leiden und ohne eine entsprechende Diagnose eine Rotavirusimpfung erhalten, erkranken an einer schweren Diarrhoe, siehe dazu NEJM 2010, 362 (4) 6609-12)</p>
<p>5. Sollte das SCID-Screening in das Erweiterte Neugeborenen-Screening integriert werden und wenn ja, warum?</p>	<p><b>API</b></p> <p>Ja, das SCID-Screening (TREC und KREC Methode) sollte in das erweiterte Neugeborenen-Screening integriert werden. Die Morbidität und Mortalität der betroffenen Säuglingskohorte kann durch das Screening eindeutig gesenkt werden (Brown et al. Blood 2011, Pai et al.</p>



# Fragen

	<p>NEJM 2014). Details sind in den Kinderimmunologischen Mitteilungen 2013 dargestellt worden (Albert et al, Kinderimmunologische Mitteilungen 2013; (<a href="http://www.api-ev.eu/Fachpersonal/Kinder-Immunologische-Mitteilungen">http://www.api-ev.eu/Fachpersonal/Kinder-Immunologische-Mitteilungen</a>)).</p>
<p>6. Welche Nachteile würden für das Neugeborene entstehen, wenn das SCID-Screening zu einem späteren Zeitpunkt – z.B. im Rahmen der U2 oder U3 – vorgenommen würde?</p>	<p><b>API</b></p> <p>Das Screening soll (zusammen mit dem bereits implementierten Neugeborenen-Screening) in den ersten 36-72 Lebensstunden durchgeführt werden (Akzeptanz, Adhärenz). Alle internationalen Daten zum TREC-Screening beruhen auf der frühen Analyse aus derselben Trockenblutkarte, die auch für das „Routine-Screening“ eingesetzt wird (keine zusätzliche Blutentnahme/kein zusätzlicher Testzeitpunkt). Durch eine frühe Testung im Rahmen des „Routine-Screening“ könnte u.a. bei den meisten Betroffenen eine CMV-Transmission durch Stillen verhindert werden, was ein besseres Outcome nach sich zieht. Zu bedenken ist auch die Rotavirusimpfung. Sie wird bereits im Alter von 6 Wochen empfohlen. Zu diesem Zeitpunkt sollte aber bereits die SCID-Diagnose gesichert und die immunrekonstitutive Therapie eingeleitet sein. Die Verschiebung auf die U3 würde Akzeptanz, Adhärenz und Vermeidung der Infektions- und Impfkomplicationen infrage stellen.</p>
	<p><b>Anhörung</b></p> <p>Durch die Integration des SCID Screenings in das erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) wäre keine zusätzliche Blutabnahme und der damit verbundene Mehraufwand sowie die Belastung des Kindes bzw. der Eltern erforderlich. Bei einer Blutabnahme im Rahmen der U2 oder U3 wäre nicht sichergestellt, dass die Bereitschaft der Eltern zu einer weiteren Blutabnahme vorliegt. Es besteht die Gefahr, dass möglicherweise bei einer separaten Blutabnahme nicht mehr alle Neugeborenen vom Screening erfasst werden würden.</p> <p>Eine Integration des SCID Screenings in das ENS ist auch insofern begründet, dass ein SCID Patient als ein medizinischer Notfall gewertet werden muss. Insbesondere ist die CMV-Reaktivierung in der Mutter (ca. 90% Durchseuchungsrate in der Bevölkerung) und eine entsprechende Transmission über die Muttermilch (Stillbeginn i.d.R. vor der 36 Lebensstunde) ein häufig vorkommendes Problem. Bereits innerhalb der ersten Lebenstage sollte das Neugeborene nicht mehr gestillt werden, um die Gefahr der CMV-Transmission zu minimieren. Ein Abbruch des</p>



# Fragen

	<p>Stillens erst am 10. Lebenstag ist mit hoher Wahrscheinlichkeit bereits zu spät. Im Idealfall wird ein SCID-Patient von Anfang an nicht gestillt. Der genaue Zeitpunkt, wann die Mutter CMV in die Muttermilch ausscheidet, ist nicht bekannt. Jedoch ist im Falle einer CMV-Reaktivierung eine Infektion des Neugeborenen sehr wahrscheinlich (<i>Anm. GF: CMV befallen Monozyten. Diese sind auch bei SCID-Patienten vorhanden</i>). Auch die Transmission von HSV und VZV stellen bekannte Probleme bei SCID Patienten dar, die Transmission und Reaktivieren von EBV ist eher untypisch (<i>Anm. GF: Da im Neugeborenen noch keine Gedächtnis-B-Zellen – Wirtszellen von EBV - vorhanden sind, wird diese Infektion bisher zu diesem frühen Zeitpunkt nicht beschrieben</i>)</p> <p>Daten zu einem Modell-SCID-Screening außerhalb des ENS liegen derzeit nicht vor.</p> <p>Ein KREC Screening wäre klinisch auch zu einem späteren Zeitpunkt möglich, da innerhalb der ersten drei Lebensmonate das Auftreten lebensgefährlicher Infektionen aufgrund einer schweren B-Lymphopenie als unwahrscheinlich eingeschätzt wird (Nestschutz aus der Schwangerschaft).</p>
<b>Screeningdiagnostik</b>	
<p>7. Welches Screening-Verfahren empfehlen Sie? Bitte beschreiben Sie das methodische Vorgehen (Algorithmus).</p>	<p><b>API</b></p> <p>Die Erfahrungen zum Neugeborenen-Screening auf schwere kombinierte Immundefekte in den USA, sowie methodische Vergleiche, haben die Messung von T-cell receptor excision circles (TREC) [Puck JACI 2012] bzw. kappa-deleting recombination excision circles (KREC) (Borte et al. Blood 2012) in Trockenblutkarten von Neugeborenen als adäquate populationsweite Screeninguntersuchung identifiziert.</p> <p>Die AG Neugeborenen-Screening (NGS) der API (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie) empfiehlt daher, die Messung von TREC- und KREC-Kopien im Trockenblut in das bestehende erweiterte Neugeborenen-Screening mit aufzunehmen.</p> <p>Neben negativen (normalen) und positiven (pathologischen) Befunden werden grenzwertige (wiederholungsbedürftige) Befunde anfallen. Bei ungenügender DNA-Qualität, auf die eine Erniedrigung des Qualitätsmarkers Beta-Actin hinweist, ist eine Wiederholungsuntersuchung aus derselben ersten Screeningkarte durchzuführen. Eine</p>

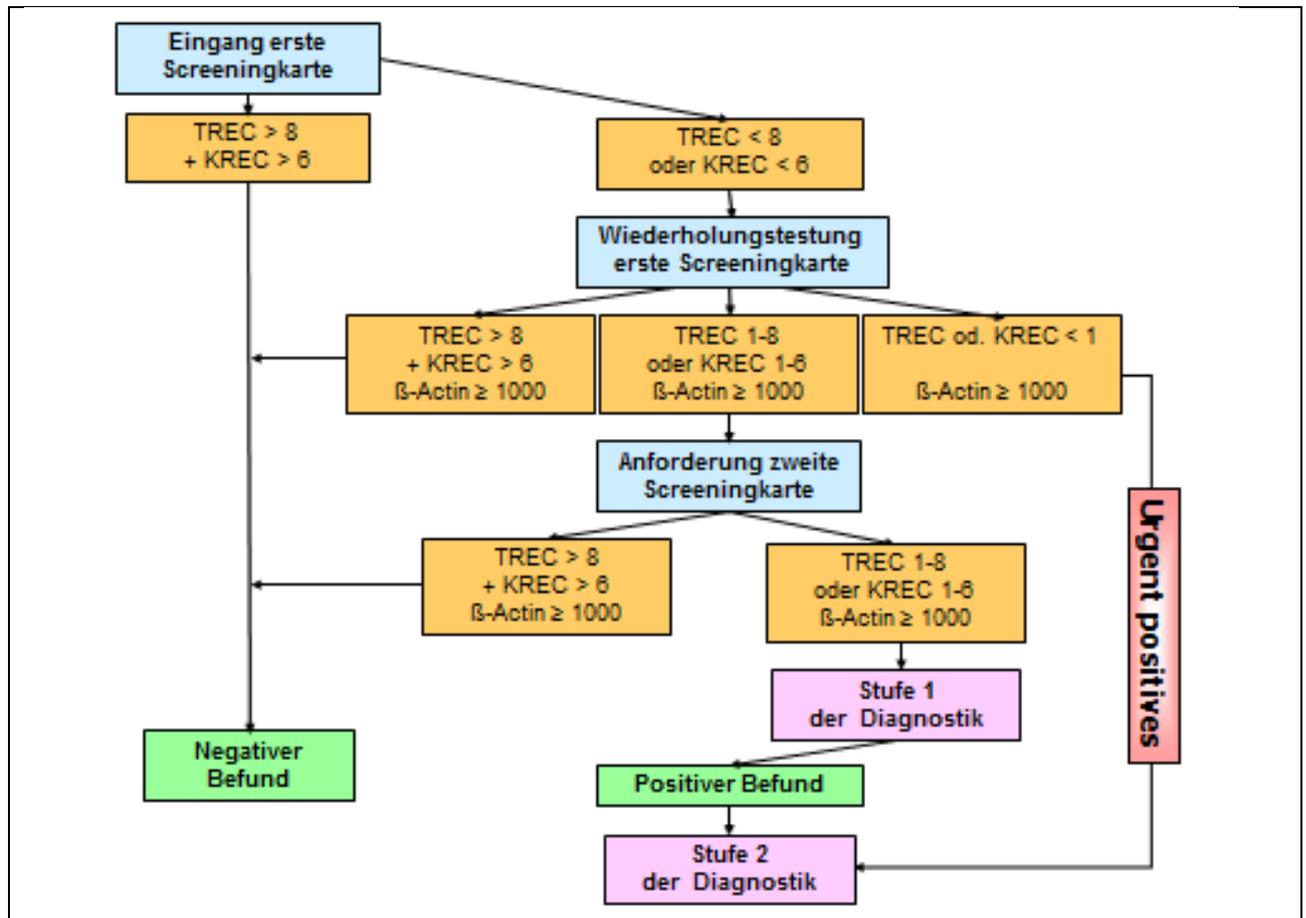


# Fragen

	<p>Kontrolluntersuchung (Anforderung einer zweiten Testkarte) wird im Falle von weiterhin unvollständigen oder positiven Befunden der Erstuntersuchung durchgeführt. Das Procedere ist analog zu dem des bisherigen Stoffwechselscreenings.</p>
	<p><b>Anhörung</b></p> <p>Der von Barbaro et al. 2017 (Studie aus Schweden) vorgeschlagene und hier abgebildeten Screening-Algorithmus wird in Deutschland sowohl in Leipzig als auch in Heidelberg angewendet. Die Festlegung der Cut-Off Werte ist methodenabhängig und bestimmt das Ausmaß der neben den SCID Erkrankungen zusätzlich detektierten Non-SCID Erkrankungen (Beifang). 95% der identifizierten Patienten gehören zur Kategorie der „Urgent positives“. Unter diesen Patienten gibt es keine falsch-positiven Befunde. Eine Verschiebung der Cut-Off Werte hin zu höheren Werten würde mehr Frühgeborene und Kinder mit syndromaler Erkrankung detektieren. Bei einem <math>\beta</math>-Actin-Wert <math>&lt;1000</math> ist eine erneute Messung notwendig, da dies auf einen Labor-methodischen Fehler hindeutet.</p>
<p><b>API</b></p> <p>Algorithmus zum Neugeborenenenscreening auf schwere kombinierte Immundefekte mittels TREC und KREC in Anlehnung an [Barbaro J Clin Immunol 2017].</p>	



# Fragen



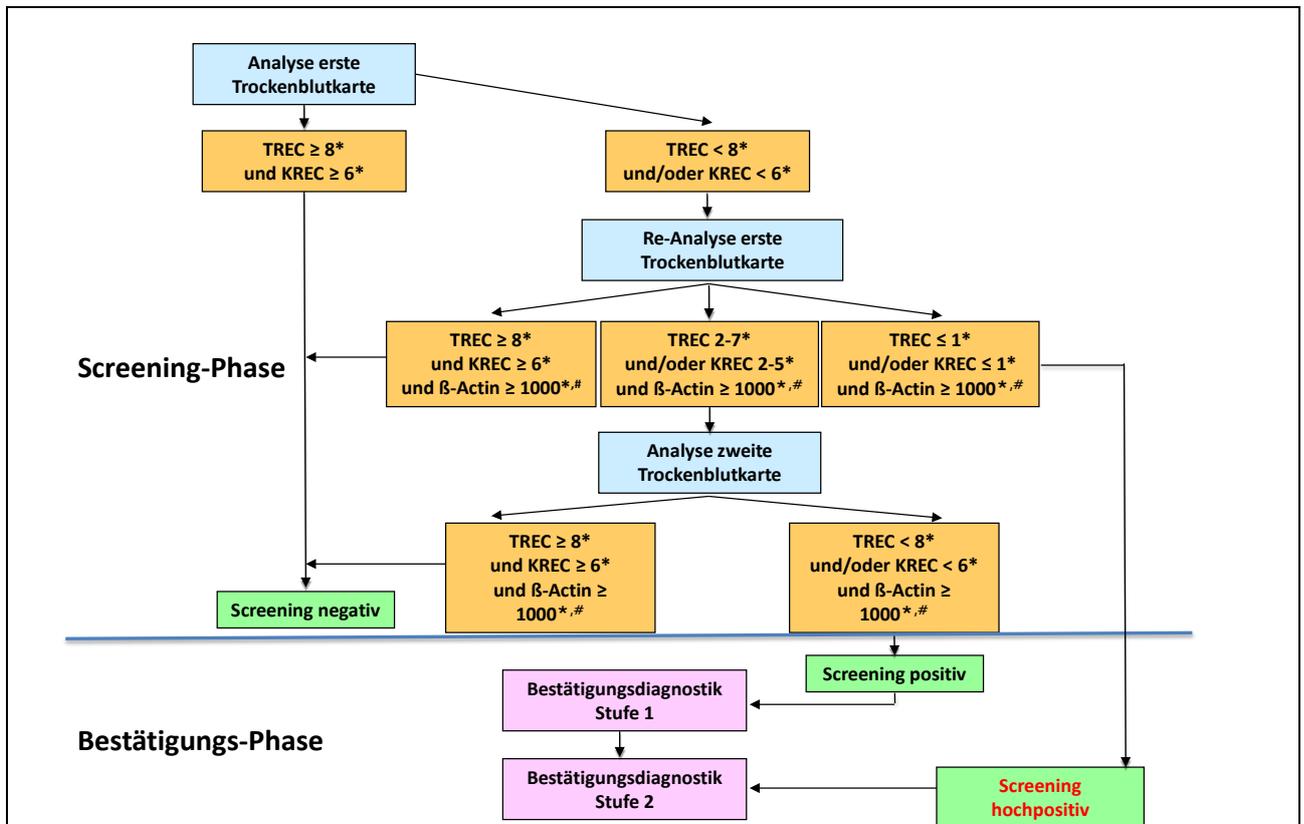
Mit Email vom 23.08.2017 im Nachgang der Expertenanhörung von der API übersandt

Ad1) Der Algorithmus des „SCID-Screenings“ (Screening auf schwere T- und B-Zell-Defizienz) wurde noch einmal überarbeitet, um die eigentlichen Screening-Untersuchungen von der weiterführenden Diagnostik der positiv gescreenten Kinder anschaulicher zu differenzieren. Bei Bedarf könnten wir Ihnen für jeden Schritt ungefähre Schätzungen an Fallzahlen angeben, die jedoch bei fehlender valider Datenlage für Deutschland nur Näherungswerte darstellen können.

Hinsichtlich der Frage nach zu empfehlenden diagnostischen Grenzwerten können wir nach aktuellem Kenntnisstand lediglich auf die Angaben in CE-zertifizierten Medizinprodukten verweisen, da hier im Zuge der Zulassung entsprechende klinische Studien durchgeführt wurden. Bisher liegen keine vergleichenden Untersuchungen der diagnostischen Grenzwerte zu verschiedenen „in-house“ TREC oder TREC/KREC Tests vor.



# Fragen



\*Die hier exemplarisch angegebenen Cut-off Werte werden in den jeweiligen Screeninglaboren definitiv festgelegt.

#Liegt das  $\beta$ -Actin unter der Zielvorgabe, dann ist von einer fehlerhaften Präanalytik auszugehen und es muss eine neue Trockenblutkarte angefordert werden.

*Anm. GF: Die Screeningbefunde ‚positiv‘ und ‚hochpositiv‘ müssen über dem Strich dargestellt werden.*

8. Wie bewerten Sie ein Screening mit TREC und KREC?

## API

Alle SCID Formen, die mit einer verminderten Anzahl von T-Zellen bei Geburt einhergehen, werden sicher per TREC-Screening erkannt [Puck JACI 2012; Kwan JAMA 2014.], so dass es sich anbietet, diese etablierte Methode auch für ein SCID-Screening in Deutschland einzusetzen. Neuere Arbeiten lassen darüber hinaus eine Verbesserung des SCID-Screenings durch eine kombinierte TREC/KREC-Bestimmung vermuten (Barbaro J Clin Immunol 2017, de Felipe B Pediatr Allergy Immunol 2016). Durch eine Bestimmung von KREC (kappa-deleting recombination excision circles) können, ohne relevante Mehrkosten oder Mehraufwand (kombinierte PCR Reaktion), zusätzlich auch Patienten mit angeborener schwerer B-Zell-Lymphopenie identifiziert werden (Borte et al. Blood 2012). Mit Hilfe von KREC-Kopien können im Vergleich zu einem isolierten TREC-Screening darüber hinaus auch SCID-Patienten detektiert werden, die bei Geburt unter einem vorherrschenden B-Zell-Mangel leiden wie des „delayed-onset“ ADA- oder PNP-Mangels (Speckmann et al. JACI 2012; la Marca JACI 2014). Zudem können per KREC-Screening auch Kinder mit



# Fragen

	<p>Agammaglobulinämie (insb. Morbus Bruton) schon bei Geburt identifiziert und <u>vor</u> Auftreten schwerer Infektionen behandelt werden. Dies verhindert letale und schwerwiegende Infektionen mit irreversiblen Organschäden (meist Bronchiektasen), welche die Entwicklung der betroffenen Kinder nachhaltig beeinträchtigen (Plebani et al. 2002). Die AG NGS der API empfiehlt daher, neben der Einführung eines SCID-Screenings per TREC den zusätzlichen Nutzen eines kombinierten TREC/KREC-Screenings in einer 3-jährigen nationalen Pilotphase zu überprüfen. Nach dieser sollte evaluiert werden, ob das SCID-Screening in Deutschland als TREC- oder kombiniertes TREC/KREC-Screening fortgeführt wird.</p> <p><b>DGKJ</b></p> <p>Im Hinblick auf das KREC Screening plädieren wir nachdrücklich für einen Modellversuch mit Evaluation nach drei Jahren, da die Kombination TREC/KREC in größerem Umfang noch nirgendwo eingesetzt wurde (Punkt 8). Bisher wurden in Schweden „nur“ knapp 70.000 Neugeborene untersucht, sodass zur Performance dieses Testes für ein Populationsscreening letztlich noch keine relevanten Erfahrungen vorliegen.</p>
	<p><b>Anhörung</b></p> <p>Die Internationale Datenlage spricht für eine sofortige Einführung des TREC-Screenings. In den USA ist z.B. das TREC-Screening in den meisten Staaten eingeführt. Die Einführung des KREC-Screenings hat zweite Priorität. Das KREC-Screening stellt ein neues Testverfahren dar, für das zunächst gut kontrollierte Pilotstudien sowie Ringversuche erforderlich sind. Zum späteren Zeitpunkt könnte abgewogen werden, ob ein alleiniges TREC-Screening ausreicht oder die Kombination aus TREC und KREC-Screening sinnvoll ist. Methodisch ist die kombinierte Messung problemlos und wäre mit keiner technisch aufwändigen Umstellung verbunden. Am Screening-Algorithmus würde sich durch die kombinierte Messung nichts ändern.</p> <p>Bislang liegen keine systematischen Studien vor, aus denen sich Hinweise zu Schäden eines alleinigen TREC-Screenings - ohne ein KREC Screening – ergeben haben. Bekannt ist, dass Neugeborene mit schwerer B-Zell-Lymphopenie schwere Infektionen, darunter Bronchiektasen und Lungeninfekte, erleiden, welche die Kinder in ihrer Entwicklung zurückwerfen und mit neurologischen Problemen einhergehen können. Bei Neugeborenen mit Morbus Bruton manifestieren sich schwere bakterielle Infekte in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres.</p>



# Fragen

	<p>Mit der sogenannten Stufe-1-Diagnostik (kann in wohnortnahen (Universitäts-) Kliniken durchgeführt werden), sollen die falsch-positiven Screening-Befunde reduziert werden. Gleichzeitig können dadurch auch Neugeborene identifiziert werden, die sofortiger medizinischer Intervention bedürfen.</p> <p>Die sogenannte Stufe-2-Diagnostik (entspricht der Abklärungsdiagnostik) sollte nur von spezialisierten Zentren vorgenommen werden.</p>
<p>9. Können Sie Angaben machen zur diagnostischen Güte (Sensitivität, Spezifität; PPV, NPV) eines Screenings mit TREC und KREC oder zu dem von Ihnen empfohlenen Verfahren?</p>	<p><b>API</b></p> <p>Der kombinierte TREC und KREC Screeningtest hat sich bei Anwendung technisch sinnvoller Grenzwerte als überaus sensitiver (&gt;95%) und spezifischer (&gt;99%) Nachweis einer schweren T- und/oder B-Zelldefizienz in Trockenblutmaterial in schwedischen, spanischen und deutschen Screeningstudien erwiesen (Borte et al. Blood 2012, de Felipe et al. Pediatr Allergy Immunol 2016, Barbaro et al. J Clin Immunol 2017 und Zetterström et al. Int. J. Neonatal Screen. 2017, doi:10.3390/ijns3020011).</p> <p>Ebenso überzeugt der TREC/KREC-Screeningtest auch mit einer hohen Reproduzierbarkeit bei positiven und grenzwertigen Testergebnissen, so dass er als Folgediagnostikum Anwendung findet.</p> <p>Kennwerte zum populationsweiten NGS mittels kombiniertem TREC/KREC-Test sind derzeit einer Kohortenuntersuchung von 89,462 schwedischen Neugeborenen aus dem Ballungs- und Migrationsraum Stockholm/Uppsala zu entnehmen. Die Spezifität betrug &gt;99% (99,8%) für den Nachweis einer schweren T- und/oder B-Zell Lymphopenie in Trockenblutmaterial in schwedischen, spanischen und deutschen Screeningstudien (s.o.). Die Sensitivität betrug &gt;95% für den Nachweis einer schweren T- und/oder B-Zell Lymphopenie in Trockenblutmaterial in schwedischen, spanischen und deutschen Screeningstudien (s.o.).</p> <p>In der Studie aus der Region Stockholm/Uppsala und Leipzig zeigte sich nach der ersten Screeningkarte unter Verwendung der Grenzwerte &lt;6 für TREC und &lt;4 für KREC ein PPW von 46% für einen schweren T- und/oder B-Zellmangel. Nach Auswertung der Kontroll-Screeningkarte (zweite Karte, siehe auch Algorithmus zum Neugeborenenenscreening) zeigte sich ein PPW von 100%. Der PPW zum Nachweis von SCID Patienten in der Gesamtkohorte betrug 5,5%.</p> <p>Im Vergleich dazu stellen sich aus publizierten Daten aus den USA für das alleinige TREC Screening folgende PPWs für einen schweren T-Zellmangel dar:</p>



# Fragen

	<p>Bundesstaat Wisconsin 47%, Bundesstaat Kalifornien 31%, Bundesstaat New York 18%, Bundesstaat Massachusetts 37%. Der negative prädiktive Wert beträgt nach aktueller Datenlage 99% (van der Spek et al., J Clin Immunol 2015, 35, 416-30. doi: 10.1007/s10875-015-0152-6).</p>
	<p><b>Anhörung</b> Aufgrund der derzeitigen Heterogenität der angewendeten SOPs zum TREC-Verfahren wurde durch die Experten angeregt, dass sich die in Frage kommenden Labore (möglicherweise die bereits zertifizierten Screeninglabore für das ENS) auf eine einheitliche SOP verständigen sollten sowie Ringversuche denkbar sind.</p>
<p>10. Können alle SCID-Varianten gleichermaßen gut mittels TREC und KREC oder dem von Ihnen empfohlenen Verfahren diagnostiziert werden?</p>	<p><b>API</b> Siehe auch Punkt 8. Alle SCID-Varianten mit stark verminderten T-Zellzahlen bei Geburt (der Regelfall bei SCID) werden sicher per isoliertem TREC-Screening erkannt (Puck et al 2012, Kwan et al 2014). Per KREC-Screening werden solche SCID-Varianten identifiziert, bei denen bereits bei Geburt zwar noch T-Zellen aber keine B-Zellen vorhanden sind (z.B. „delayed-onset“ ADA- und PNP-SCID). Neben diesen „klassischen“ SCID-Erkrankungen gibt es einige seltene SCID-Varianten bei denen normale T-Zell- und B-Zell-Zahlen vorliegen, jedoch eine schwere B/T-Zell-Funktionsstörung besteht (z.B. ORAI1, ZAP-70, CD40L oder MHC II-Defizienz). Solche Erkrankungen können derzeit weder per TREC- noch KREC-Screening erfasst werden.</p>
	<p><b>Anhörung</b> Das TREC-Screening erfasst ausreichend sicher alle SCID-Varianten mit T-Zell-Lymphopenie. Das „delayed onset“ SCID wird nicht durch ein alleiniges TREC-Screening erfasst. Hier wäre eine Ergänzung durch ein KREC-Screening sinnvoll.  Patienten mit normaler T-, B- und NK-Zellzahl - jedoch mit funktionellen Defekten dieser Immunzellen - stellen in den USA keine SCID Patienten dar, auch wenn sie sich klinisch wie SCID Patienten präsentieren. Allein die Betrachtung der Lymphozytenanzahl führt bei diesen Pati-</p>



# Fragen

	enten nicht zu einem falsch-negativen Befund des Screenings. Das SCID-Screening soll kein Screening auf sämtlich bekannte Immundefekte sein.
11. Welche non-SCID-Erkrankungen können mit dem Screening entdeckt werden? (ggf. Angabe der Häufigkeit)	<p><b>API</b></p> <p>In den USA wurden in einem prospektiven TREC-Screening von &gt;3 Mio. Neugeborenen (Kwan et al. 2014) neben 52 SCID-Patienten (Prävalenz ca. 1:58.000) auch 411 Patienten mit non-SCID-Erkrankungen identifiziert (ca. 1:7.300). Hierunter waren v.a. (i) Patienten mit schweren Varianten syndromaler Immundefekte (z.B. 22q11 Mikrodeletionssyndrom, Trisomie 21, Ataxia telangiectatica), (ii) Patienten mit sekundärem T-Zell-Verlust (z.B. seltene Fehlbildungen des Herzens u./o. der Lymphgefäße), (iii) Frühgeborene und (iv) Patienten mit gegenwärtig ätiologisch unbekanntem Entwicklungsstörungen des T-Zell-Systems („idiopathic T-cell Lymphopenia“).</p> <p>Über das KREC-Screening würden auch Patienten mit isolierter angeborener B-Zell-Lymphopenie identifiziert werden (z.B. X-chromosomale Agammaglobulinämie Typ Bruton und autosomal rezessive Agammaglobulinämien). Die Diagnose bedarf aber über das Screening hinaus immer einer Diagnosesicherung, da eine neonatale B-Lymphopenie auch bei maternaler immunsuppressiver Therapie, beim Nijmegen-Breakage-Syndrom u.a. Differenzialdiagnosen beobachtet wird (Barbaro et al. 2017).</p>
	<p><b>Anhörung</b></p> <p>Der durch ein KREC-Screening möglicherweise detektierte „Beifang“ an non-SCID Erkrankungen ist deutlich unklarer als beim TREC Screening. Der der B-Zell-Lymphopenie zugrunde liegende B-Zelldefekt ist durch die Stufe-2-Diagnostik (siehe Abb. zur Frage 7) eindeutig diagnostizierbar.</p>
12. Wie schätzen Sie den Effekt (positiv/negativ) für non-SCID-Erkrankungen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs (Überdiagnosen/Übertherapie) ein?	<p><b>API</b></p> <p>Eine schwere angeborene T-Zell Lymphopenie ist immer ein gravierender Befund. Dies gilt gleichermaßen für SCID wie auch für non-SCID Erkrankungen. Probleme einer „Überdiagnostik/Übertherapie“ sieht die die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) nicht, da auch Patienten mit non-SCID Erkrankungen, bei denen eine Behandlung mittels Stammzelltransplantation nicht sinnvoll ist (z.B. 22q11-Mikrodeletionssyndrom), durch ein positives Screening schon vor Symptombeginn Ihrer</p>



# Fragen

Abwehrschwäche prophylaktischen Maßnahmen zugeführt werden.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht empfehlenswerter Maßnahmen bei Neugeborenen mit schwerer T-Zell-Lymphopenie:

	SCID		22q11		Herzfehler
	Leaky SCID		T21		GIT
	Omenn (22q11)	CID	Omenn (22q11)		Hydrops
				Andere	
Austausch des Immunsystem: Stammzelltherapie, (Thymus Tx)	✓	(✓)			
IVIG/SCIG	✓	✓	(✓)		
ATB Prophylaxe	✓	✓	(✓)		
Isolationsmaßnahmen	✓	✓	✓	✓	
Keine Lebendimpfungen	✓	✓	✓	✓	
Bestrahlte Blutprodukte	✓	✓	✓	✓	
Immunologische Anbindung	✓	✓	✓	✓	

Ebenso können die verschiedenen Formen der Agammaglobulinämien (X-chromosomal, autosomal rezessiv) kaum übertherapiert werden, da diese einerseits über das Screening hinaus durch weiterführende immunologische Diagnostik und Genetik von SCID-Patienten zweifelsfrei abgegrenzt werden und andererseits von einer frühzeitigen Substitution mit IgG die Vermeidung schwerer Infektionen und langfristiger Schäden auch bei diesen Patienten (insbesondere Bronchiektasen) zu erwarten ist.

**Mit Email vom 23.08.2017 im Nachgang der Expertenanhörung von der API übersandt**

Ad 2) Die Übersicht der empfohlenen **Maßnahmen bei Neugeborenen mit schwerer T-Zell-Defizienz** wurde ebenfalls aktualisiert. Wir möchten nochmals darauf hinweisen, dass die Tabelle nicht als Behandlungsrichtlinie verstanden werden kann, sondern lediglich einen Überblick für mögliche Behandlungsmaßnahmen gibt.



# Fragen

	SCID		Syndrome		Sek. T-Zell Mangel	
	Leaky SCID	Omenn	22q11	T21	Herzfehler	GIT
	vollständ. DiGeorge	CID	AT	Andere	Hydrops	Andere
Unverzögliche invasive Therapie (Stammzelltherapie, Thymus Tx)	✓	(✓)	-	-	-	-
IV/SC Immunglobulinsubstitution	✓	✓	(✓)	-	-	-
Antibiotische Prophylaxe	✓	✓	(✓)	-	-	-
Isolationsmaßnahmen	✓	✓	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
Keine Lebendimpfungen	✓	✓	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)
Bestrahlte Blutprodukte	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Betreuung durch päd. Immunologen	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Vereinfachte Darstellung der Behandlungsoptionen für Kinder mit schwerer T-Zell Defizienz, die durch ein TREC Screening identifiziert werden können. Das individuelle Vorgehen muss im Einzelfall von einem päd. Immunologen festgelegt werden.



# Fragen

Mit Email vom 23.08.2017 im Nachgang der Expertenanhörung von der API übersandt

Ad 3) Eine Tabelle mit einer entsprechenden Übersicht zu **Maßnahmen bei Neugeborenen mit schwerer B-Zell-Defizienz** bei Geburt zu erstellen ist nach unserer Auffassung in Ermangelung prospektiver Daten nicht umfassend möglich. Die hier bereitgestellte Tabelle bildet entsprechend nur den aktuellen Stand der Literatur zum Nutzen eines kombinierten TREC+KREC-Neugeborenen Screenings ab.

Die AG Neugeborenen Screening der API empfiehlt die Durchführung eines 3-jährigen Modellvorhabens mit wissenschaftlicher Begleitung zur Messung von KRECs zusätzlich zum TREC-Screening. Die API hat bereits umfangreiche Konzepte für eine solche wissenschaftliche Begleitung entwickelt und kann diese gerne vorstellen.

	Agammaglobulinämie	Symptome	Sek. B-Zell Mangel	
	XLA <sup>1,2</sup> Autosomal rezessiv	Delayed-onset ADA PNP <sup>3,4</sup>	AT NBS	Mütterliche Immunsuppression in der Schwangerschaft
Stammzelltherapie, Enzyersatztherapie	-	✓	-	-
IV/SC Immunglobulinsubstitution	✓	(✓)	✓	-
Keine Lebendimpfungen	(✓)	✓	✓	-
Vermeidung ionisierender Strahlung	-	-	✓	-
Betreuung durch päd. Immunologen	✓	✓	✓	?

Vereinfachte Darstellung der Behandlungsoptionen für Kinder mit schwerer B-Zell Defizienz, die durch ein KREC Screening identifiziert werden können (nicht dargestellt: B- SCID). Das individuelle Vorgehen muss im Einzelfall von einem päd. Immunologen festgelegt werden.

- 1 Lodi et al., *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28:498-500.
- 2 Barbaro et al., *J Clin Immunol*, 2017, 37:51-60.
- 3 Speckmann et al., *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130:991-4.
- 4 la Marca et al., *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134:155-9.

## Anhörung

Alle Neugeborene mit non-SCID Erkrankungen, die durch ein TREC-Screening identifiziert werden, sind für frühe schwere Infektionen gefährdet. Auch hier ermög-



# Fragen

	<p>licht eine frühe Diagnose eine frühe konservative Therapie. Für alle dieser Non-SCID Erkrankungen gibt es insofern Therapien, als dass die Neugeborenen Schutzmaßnahmen (z.B. keine Lebendimpfung, siehe Tabelle) erhalten sollen. Neugeborene mit Combined Immunodeficiency (CID) versterben meist nicht innerhalb des ersten Lebensjahres. Bei ihnen ist die Stammzelltransplantation eine individuelle medizinische Entscheidung.</p> <p>Neugeborene mit B-Zell-Lymphopenie, die durch ein KREC-Screening identifiziert werden, erhalten eine Immunglobulin Substitutionstherapie (Antikörpergabe). Neugeborene mit schwerem B-Zelldefekt sind frühzeitig zu therapieren. Bei gut substituierten Morbus Bruton Patienten ist keine MMR Impfung nötig (Antikörper gegen MMR durch die Substitution).</p>
<p>13. Zu welchem Zeitpunkt sollte das Screening durchgeführt werden?</p>	<p><b>API</b></p> <p>Zusammen mit dem erweiterten Neugeborenencreening, d.h. i.d.R. zur U2, um ohne zusätzliche Blutentnahme für das Kind und ohne zusätzlichen Aufwand für die Familie, die Klinik/den Kinderarzt/die Hebamme eine Probe aus der regulären Trockenblutkarte für die TREC/KREC-Analyse heranziehen zu können. Weitere Gründe (z.B. Vermeidung von Infektionen und Impfkomplicationen) wurden oben diskutiert.</p>
<p>14. Gibt es Faktoren (wie z. B. Frühgeburtlichkeit), die die Messwerte beeinflussen können?</p>	<p><b>API</b></p> <p>TREC- und KREC-Kopienzahlen in Trockenblutproben können als Biomarker für die Fähigkeit des Immunsystems zur Bildung von T- und B-Zellen verstanden werden. Bei extrem kleinen Frühgeborenen ist die Ausreifung des Immunsystems noch nicht abgeschlossen. Daher können positive Screeningbefunde resultieren. Dies betrifft aber vorrangig Frühgeborene, die vor der 25. Schwangerschaftswoche geboren werden und bei denen auch andere Neugeborenencreeninguntersuchungen auffällige Messwerte aufgrund der globalen Unreife zeigen [Accetta J Clin Immunol 2011, Kwan et al. 2014, Barbaro et al. 2017]. Deshalb soll, wie beim bestehenden Stoffwechselscreening, bei Frühgeborenen im Falle nicht normaler TREC-/KREC-Kopien in einem korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen ein Zweit-Screening erfolgen. Bei pathologischen Kontrollbefund wäre dann Stufe 1 der SCID-Diagnostik durchzuführen; denn auch Frühgeborene können natürlich einen SCID haben.</p>



# Fragen

	<p>Falsch negative Resultate sind bei Frühgeborenen nicht zu erwarten.</p> <p>Weitere Faktoren, die Einfluss auf die Messwerte in einem TREC/KREC-Screening nehmen können, sind auch in der Einnahme einer immunsuppressiven Therapie der Kindesmutter im 3. Trimenon zu suchen [Barbaro et al 2017]. Hier kann bereits zur ersten Screeninguntersuchung durch anamnestische Angaben eine orientierende Abklärung erfolgen und die Normalisierung der Messwerte in einem Zweitscreening erwartet werden.</p> <p>Letztlich können auch angeborene Organfehlbildungen (Gastroschisis, Spina bifida, Chylothorax, bestimmte Herzvitien u.a.) zu einer Veränderung der TREC/KREC-Messwerte führen (Lymphozytenextravasation). All solche sekundären T-Lymphopenien müssen differenzialdiagnostisch bedacht werden.</p>
	<p><b>Anhörung</b></p> <p>Ein Screening von (extrem) Frühgeborenen wird als sinnvoll erachtet, da Frühgeborene auch auf der Intensivstation nicht ausreichend vor Infektionen geschützt sind. Somit ist eine frühzeitige Diagnose wichtig, um geeignete Schutzmaßnahmen ergreifen zu können. Ein Screening von Frühgeborenen, die vor der 25. Schwangerschaftswoche geboren werden, erhöht signifikant die Anzahl falsch-positiver Screeningbefunde, da zu diesem Zeitpunkt sich das Immunsystem des Frühgeborenen noch nicht vollständig gebildet hat. Es wird daher ein festes Kontrollintervall alle 2 Wochen empfohlen sowie ein abschließendes Screening im korrigierten Alter von 28/32 Schwangerschaftswochen. Entscheidender sind hierbei der klinische Verlauf und das Gewicht des Frühgeborenen. Zudem ist eine frühe Diagnostik bei der Entscheidung über eine geeignete Therapie hilfreich.</p>
<p><b>Laborverfahren</b></p>	
<p>15. Gibt es standardisierte Laborverfahren (sog. SOPs) für die Methoden TREC und KREC?</p>	<p><b>API</b></p> <p>Die Messung von TREC- und KREC-Kopien im Trockenblut ist standardisiert und hochdurchsatzfähig möglich und wird v.a. in den USA seit mehreren Jahren in den dortigen Screeninglaboren praktiziert. Es dominieren hierbei in-house- SOPs, die sich zwar in den methodischen Prozeduren geringfügig unterscheiden, jedoch zu einer vergleichbaren Testgüte führen [Baker et al. J Allergy Clin</p>



# Fragen

	<p>Immunol 2009, Borte et al. Blood 2012, Tagliaferri et al. Clin Immunol 2017].</p> <p>Die derzeit in der größten Verbreitung angewandte SOP ist die des von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) entwickelte TREC-Testvariante. Hierzu werden von den CDC auch Kontrollkarten bereitgestellt und Ringversuche durchgeführt.</p> <p>Innerhalb der in Deutschland aktiv im erweiterten Neugeborenenenscreening eingebundenen Screeninglabore existieren bisher nur limitierte oder keine Erfahrungen in der Messung von TREC- und/oder KREC-Kopien im Trockenblut. Hiervon ausgenommen sind folgende SOPs, die nach Wissen der AG NGS der API in den Screeninglaboren in München (Leiter B. Olgemoeller, TREC und KREC), Heidelberg (Leiter G.F. Hoffmann, TREC), Hannover (Leiter N. Janzen, TREC und KREC, Leipzig (Leiter J. Thiery, TREC und KREC), Greifswald (Leiter M. Nauck, TREC und KREC) vorliegen und zur Anwendung in den dortigen Untersuchungen kommen. Neben in-house-SOPs zur TREC/KREC-Messung existieren auch CE-zertifizierte Medizinprodukte, bei denen eine standardisierte Messung unabhängig vom Nutzer erreicht werden kann (siehe auch Frage 18).</p> <p><b>DGKJ</b></p> <p>Hier ergänzen wir darum auch Punkt 15 „Laborverfahren“. Nur die Messung von TREC ist standardisiert und wird in den USA seit mehreren Jahren praktiziert. KREC wurde bislang weder in den USA noch in einem anderen nationalen Programm als Routine eingesetzt. Auch sind in den deutschen Screeninglaboratorien nach unserem Kenntnisstand nur in Leipzig eigene Erfahrungen mit der kombinierten Messung von TREC und/oder KREC Kopien in sehr geringer Fallzahl im niedrig 5-stelligen Bereich im Trockenblut vorhanden. Die anderen Screeninglaboratorien, wie zum Beispiel das Labor in Heidelberg, haben die Methode bisher nicht als populations-basiertes Screening etabliert. Damit sind unseres Erachtens auch über Kosten und Folgekosten des KREC Screenings noch keine Aussagen möglich und eine 3-jährige Pilotphase mit sorgfältiger Evaluation unabdingbar.</p>
--	---



# Fragen

	<p><b>Anhörung</b> Für ein KREC Screening liegen bereits präzise Vorstellungen einer Pilotstudie vor. Nach einer Evaluation nach drei Jahren wäre eine Optimierung der SOPs möglich, wodurch die Rate an falsch-positiven Befunden zu einem gewissen Grad gesenkt werden könnte. Es erscheint durchaus möglich, in-house SOPs in Ringversuchen zu testen.</p> <p>Die hohen Kosten für ein TREC/KREC-Screening sind darin begründet, dass die TREC/KREC-Quantifizierung eine neue Technologie für die Screening-Labore darstellt, die mit einem Mehraufwand an Arbeitsmaterial, mehr Arbeitsschritten und wesentlich teureren Reagenzien verbunden ist. Durch Etablierung und Optimierung der Technologie können zukünftig wahrscheinlich die Kosten reduziert werden. Die Zusatzkosten einer KREC Bestimmung zu den Kosten einer TREC Bestimmung sind minimal.</p>
<p>16. In Abhängigkeit des eingesetzten Laborverfahrens zu TREC oder KREC oder TREC und KREC: Ab wann ist ein Screeningbefund auffällig?</p>	<p><b>API</b> Wie auch in Frage 15 und 18 angesprochen existieren verschiedene methodische Protokolle zur Messung von TREC- und KREC-Kopienzahlen im Trockenblut. Ein Screeningbefund kann als auffällig gewertet werden, wenn der Grenzwert einer der adäquaten Messmethode (siehe auch Frage 9) für TREC und KREC pro Stanzling unterhalb der &lt;1. Perzentile beim Gesunden liegt, sowie die Leerprobengrenze (LoB) für TREC und KREC 0 Kopien/Trockenblutstanze und die Nachweisgrenze (LoD) für TREC und KREC mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 98 % eine schwere angeborene T- und/oder B-Lymphopenie nachweist.</p>
<p>17. Sind Ihnen externe Qualitätssicherungsmaßnahmen von zertifizierten Laboren bspw. im Rahmen von Ringversuchungen bekannt?</p>	<p><b>API</b> Derzeit werden nur in den USA (CDC) und in Taiwan externe Qualitätssicherungsmaßnahmen für die Screeninglabore angeboten, die eine TREC-Messung durchführen.</p> <p>In Deutschland ist durch Prof. Ulrich Sack (Universität Leipzig) im Jahr 2016 eine Ringversuchsdurchführung bei der Deutschen Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS) angemeldet worden, bei der TREC- und KREC-Kopienmessungen in Trockenblutproben für das Neugeborenen-screening auf schwere kombinierte Immundefekte angeboten werden.</p>



# Fragen

<p>18. Sind Ihnen zertifizierte Medizinprodukte bekannt, die in den Laborverfahren zum Einsatz kommen?</p>	<p><b>API</b></p> <p>Nach Kenntnis der AG NGS der API sind derzeit zwei CE-zertifizierte Medizinprodukte zur Messung von TREC- oder kombiniert TREC- und KREC-Kopienzahlen auch in Deutschland verfügbar. Zum einen handelt es sich um den TREC EnLite Kit der Fa. PerkinElmer, zum anderen um den TREC/KREC SCREEN-ID Kit der Fa. MabtechDiagnostics.</p> <p>Es ist anzunehmen, dass zukünftig weitere zertifizierte Medizinprodukte zur Verfügung stehen werden.</p>
--	--



# Fragen

Abklärungsdiagnostik	
<p>19. Welche weiterführende Diagnostik (Abklärung) wird nach derzeitigem medizinischem Wissensstand angewendet?</p>	<p><b>API</b></p> <p>Der von der AG Neugeborenen-Screening der API vorgeschlagene TREC/KREC-Screening-Algorithmus wurde publiziert (Gramer et al. Monatsschrift Kinderheilkunde 2017).</p> <p>Darauf aufbauend soll im Falle eines positiven Screenings eine Stufendiagnostik als Ausschluss-/Bestätigungsdiagnostik erfolgen.</p> <p>Die <b>Stufe 1</b> kann heimatnah erfolgen und dient primär der Bestätigung des positiven TREC/KREC-Screenings basierend auf einer zweiten Methode (Durchflusszytometrie). Folgende Maßnahmen sind für <b>Stufe 1</b> zu empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Familien-) Anamnese und klinische Untersuchung</li> <li>• Blutbild mit Differenzialblutbild</li> <li>• IgM, IgG, IgA, IgE</li> <li>• Immunphänotypisierung zur quantitativen Erfassung folgender Zellpopulationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T-Zellen (CD3+)</li> <li>○ T-Helfer-Zellen (CD3+CD4+)</li> <li>○ Zytotoxische T-Zellen (CD3+ CD8+)</li> <li>○ Naive T-Zellen (CD3+ CD45RA+)</li> <li>○ B-Zellen (CD19+)</li> <li>○ NK-Zellen (CD3-CD16+CD56+)</li> </ul> </li> </ul> <p>Sollte die Stufe 1-Diagnostik mindestens einen auffälligen Befund ergeben oder sollte aufgrund des initialen TREC/KREC-Screenings eine „urgent positive“ Situation vorliegen (s. Algorithmus zu Frage 7), dann soll unverzüglich in einem in der Diagnostik (AWMF-Leitlinie) und Behandlung von SCID erfahrenen Zentrum (<b>Zentrum der Stufe 2</b>) die <b>Stufe 2</b> -Diagnostik angeschlossen werden.</p> <p>Folgende Maßnahmen sind für <b>Stufe 2</b> zu empfehlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Familien-) Anamnese und klinische Untersuchung durch einen in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Pädiater</li> <li>• Blutbild mit Differenzialblutbild</li> <li>• Immunphänotypisierung und funktionelle Untersuchungen zur quantitativen und qualitativen Erfassung folgender Zellpopulationen bzw. Zellfunktionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ B-Zellen (CD19+)</li> <li>○ NK-Zellen (CD3-CD16+CD56+)</li> <li>○ T-Zellen (CD3+); bei Nachweis von T-Zellen: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Nachweis maternaler T-Zellen</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>



# Fragen

	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Recent thymic emigrants (CD3+ CD4+ CD31+ CD45RA+)</li> <li>✓ T-Helfer-Zellen (CD3+CD4+)</li> <li>✓ Zytotoxische T-Zellen (CD3+ CD8+)</li> <li>✓ T-Helfer Zell-Differenzierung (CD3+ CD4+ CD45RA+ CCR7+)</li> <li>✓ Zytotoxische T-Zell-Differenzierung (CD3+ CD8+ CD45RA+ CCR7+)</li> <li>✓ T-Zell-Aktivierung/MHC II (CD3+ HLA-DR+)</li> <li>✓ Alpha/beta und gamma/delta T-Zellen (CD3+ TCRalpha/beta+ TCRgamma/delta+)</li> <li>✓ T-Zell-Rezeptor-Repertoire (TCRVβ)</li> <li>✓ Lymphozytenproliferationstest (nach Stimulation mit PHA und anti-CD3/+/-anti-CD28)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ADA- und PNP-Enzymaktivität bzw. Purinstoffwechselmetabolite</li> </ul> <p>Aufbauend auf diese Diagnostik ist dann eine weiterführende immunologische, genetische und zellbiologische Individualdiagnostik durchzuführen.</p>
	<p><b>Anhörung</b></p> <p>Die Stufe 1 Diagnostik findet nach einem zweiten TREC/KREC-Screening statt. Die Eltern werden über das Ergebnis des Screenings informiert und gehen anschließend zur externen Bestätigungsdiagnostik. Um die falsch-positiven Screeningbefunde zu reduzieren ist es ratsam diese Stufe im Screening-Algorithmus zu verorten. Die Stufe-1- Diagnostik umfasst eine phänotypische Charakterisierung der Lymphozyten, welche an jeder größeren Kinderklinik vorgenommen werden kann.</p> <p>Die Stufe-2-Diagnostik beinhaltet eine erweiterte Phänotypisierung und funktionelle Tests, welche in spezialisierten Immundefektzentren durchgeführt werden. Die Durchführung der Stufe-2-Diagnostik an wenigen spezialisierten Zentren mit QS-Vorgaben ist insofern vorteilhaft, da hierdurch sowohl die hochspezialisierte Weiterversorgung als auch die Nachbeobachtung und -verfolgung (Tracking) der Kinder möglich ist.</p>
<p>20. Sind ausreichend spezialisierte Immundefektambulanz und –laboratorien verfügbar, um die notwendigen speziellen Bestätigungstests und weiterführende Untersuchungen zur genauen Klassifizierung</p>	<p><b>API</b></p> <p>Um für alle positiv gescreenten Neugeborenen einerseits eine schnelle und heimatnahe weiterführende Diagnostik, bei bestätigtem SCID andererseits eine unverzügliche weiterführende Spezialdiagnostik und Therapie zu gewährleisten, wird eine 2-Stufen-Diagnostik vorgeschlagen (siehe Frage 19 und 21).</p> <p>Die <b>Diagnostik der Stufe 1</b> kann an jeder größeren Kinderklinik angeboten werden. Die erforderliche Labordiagnostik</p>



# Fragen

<p>der erfassten Erkrankung anbieten zu können?</p>	<p>der Stufe 1 kann in einem privaten oder institutionellen Labor wohnortnah durchgeführt werden. Wichtig ist die unverzügliche und vollständige Durchführung sowie adäquate Interpretation der Untersuchungen. Bei der Mehrzahl der positiv gescreenten Neugeborenen ist ein Normalbefund in der Stufe 1 zu erwarten, was die Belastung für diese falsch positiv gescreenten Kinder minimal hält. Für die übrigen Kinder ist eine Diagnostik der Stufe 2 notwendig.</p> <p>Die <b>Diagnostik der Stufe 2</b> soll in spezialisierten <b>Zentren der Stufe 2</b> durchgeführt werden, die sowohl über die notwendige Expertise in der Klassifizierung der SCID – Erkrankung als auch in der Behandlung der positiv getesteten Kinder verfügt, da diese unverzüglich einer Prophylaxe und adäquaten Therapie zugeführt werden müssen. Es wird vorgeschlagen, dass der G-BA im Zuge der Qualitätssicherungsmaßnahmen Richtlinien vorgibt, die Zentren der Stufe 2 erfüllen müssen. Diese Richtlinien sollten unter Einbeziehung der beteiligten Fachgesellschaften (API, DGfI) konkretisiert werden. Die AG Neugeborenenenscreening der API hat bereits einen Katalog von Mindestkriterien erarbeitet, die Zentren der Stufe 2 erfüllen müssen (siehe Frage 21). Man kann danach von ca. 6 Zentren in Deutschland ausgehen, die über Voraussetzungen für ein Zentrum der Stufe 2 verfügen. Damit sollte in Anbetracht der Seltenheit der Zielerkrankungen und der notwendigen Expertise eine flächendeckende Versorgung gewährleistet sein (siehe Frage 22).</p>
	<p><b>Anhörung</b></p> <p>Zurzeit geht man von ca. 6 spezialisierten Zentren aus. Diese sind auf der Internetseite der API abrufbar. Die Anforderungen an diese Zentren hat die API im Konsensus Verfahren erarbeitet.</p> <p>Anmerkung: Auf dieser Website sind 24 Kliniken in D aufgelistet, davon 16 Unikliniken (<a href="http://www.api-ev.eu/Spezialisten-Kliniken">http://www.api-ev.eu/Spezialisten-Kliniken</a>). 13 der Kliniken bieten Stammzelltransplantationen an.</p>
<p>21. Welche Qualifikationen müssen sog. Immundefektambulanzen aufweisen, um eine entsprechende Abklärungsdagnostik durchführen zu können?</p>	<p><b>API</b></p> <p>In einer <b>Ambulanz der Stufe 1</b> muss die empfohlene basisimmunologische Abklärung (s. Frage 19) durchgeführt und auch interpretiert werden können. Außerdem muss bei Bestätigung eines T-Zell-Defektes ohne zeitlichen Verzug ein Zentrum der Stufe 2 (Stufe 2) kontaktiert werden.</p> <p>Für ein <b>Zentrum der Stufe 2</b> wird empfohlen:</p>



# Fragen

	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Strukturelle Voraussetzung (entsprechend eines Self-Assessment nach Scoring-System)</li> <li>2) Personelle Voraussetzungen: 2 (-3) pädiatrische Immunologen mit folgenden Voraussetzungen:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Facharzt Pädiatrie mit mindestens 3-jähriger Erfahrung in der pädiatrischen Immunologie</li> <li>b. Belegte (jährliche) Teilnahme an mindestens einer der folgenden Veranstaltungen in den letzten 3 Jahren: API-Tagung, ESID-Tagung, Jahrestagung der Inborn-Error-Working-Party der EBMT</li> </ol> </li> <li>3) Erklärte Bereitschaft zu Folgendem:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Meldung in SCETIDE- / PID-NET- Register (je nach Krankheit)</li> <li>b. Meldung in das API/GPOH-SCID-Register</li> <li>c. Teilnahme am Tracking-System</li> </ol> </li> </ol>
<p>22. Kann in der derzeitigen Versorgungsstruktur sichergestellt werden, dass bei einem auffälligen Screeningbefund eine Abklärungsdiagnostik - möglichst wohnortnah - durchführbar ist?</p>	<p><b>API</b></p> <p>Die sich einem positiven TREC/KREC-Screening anschließende Stufe 1 Diagnostik ist explizit als wohnortnahe Diagnostik konzipiert und dient dem Ausschluss falsch positiver Screeningbefunde. Die Stufe 2-Diagnostik ist aufgrund der Komplexität in Durchführung und Interpretation explizit an einem der designierten <b>Zentrum der Stufe 2</b> zu empfehlen. Bei der zu erwartenden Inzidenz der Zielerkrankung, der notwendigen Expertise für eine qualitativ hochwertige Stufe 2-Diagnostik und der Gewichtigkeit der daraus resultierenden individualdiagnostischen und therapeutischen Konsequenzen, ist dieser zweite zentrumsnahe Schritt notwendig und im Interesse einer optimalen Patientenversorgung zumutbar.</p>
<p><b>Therapie</b></p>	
<p>23. Wie sind die SCID-Varianten therapierbar?</p>	<p><b>API</b></p> <p>SCID ist nur durch Zelltherapien heilbar. In der Regel ist das eine allogene Stammzelltransplantation. Eine Gentherapie (modifizierte autologe Stammzellen) wird bei bestimmten SCID-Formen (X-SCID, ADA-SCID) im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt, an denen jedoch nach unserem Wissenstand im Jahre 2017 kein deutsches Zentrum teilnimmt. Für den ADA-SCID steht eine zugelassene Gentherapie in Mailand zur Verfügung (Strimvelis®), falls kein kompatibler Familienspender für eine allogene Stammzelltransplantation gefunden wird. Die Enzymersatztherapie steht nur für ADA-SCID zur Verfügung und erreicht maximal eine langfristige Verbesserung der Immunität aber keine Heilung.</p>



# Fragen

<p>24. Zu welchem Zeitpunkt sollte eine therapeutische Intervention erfolgen (ggf. differenziert nach Erkrankung)?</p>	<p><b>API</b></p> <p>Eine Therapie ist schnellstmöglich zu planen und vorzubereiten und je nach Spendersituation zum geeigneten Zeitpunkt durchzuführen. Ein Kind mit wahrscheinlichem SCID sollte sofort nicht mehr gestillt (CMV-Übertragung minimieren, evtl. abpumpen und einfrieren), isoliert und mit Immunglobulinen versorgt werden. Außerdem ist eine Prophylaxe gegen <i>Pneumocystis jiroveci</i> indiziert. Alle Maßnahmen incl. aller Vorbereitungen für eine kurative Therapie müssen vor dem Zeitpunkt der kontraindizierten Rotavirusimpfung (6 Wochen) abgeschlossen sein.</p>
	<p><b>Anhörung</b></p> <p>Zu weiteren Maßnahmen nach Diagnosestellung gibt es bisher keine einheitlichen Regelungen in Leitlinien und SOPs. In der Regel wird das Neugeborene im Krankenhaus isoliert und ein Stillverbot erteilt. 14 Tage nach der Geburt wird mit der Prophylaxe (Immunglobuline und Antibiotika) begonnen. Die Entlassung nach Hause oder der Verbleib im Krankenhaus bis zur Stammzelltransplantation ist eine individuelle Entscheidung. Die Stammzelltransplantation kann 4-6 Wochen nach der Geburt erfolgen. Dies gilt auch bei einem Gewicht von unter 3kg. Bei einer SZT für infektionsfreie Kindern unter dem 3. Lebensmonat wurde ein gutes Outcome eingeschätzt.</p>
<p>25. Bei welchen SCID-Varianten wird eine Stammzelltransplantation (SZT) vorgenommen?</p>	<p><b>API</b></p> <p>Eine SZT ist bei allen SCID-Varianten möglich und sinnvoll, nur in Ausnahmefällen ist eine Gentherapie oder Enzymersatztherapie möglich (s. unter 23).</p>
<p>26. Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung/ des Überlebens?</p>	<p><b>API</b></p> <p>Die Analyse von Brown et al. (Blood 2011) zweier britischer Transplantationszentren vergleicht konventionell und aufgrund eines Indexfalls in der Familie (vergleichbar der Screeningsituation) diagnostizierte SCID-Patienten. Letztere haben unabhängig von anderen Variablen ein hochsignifikant besseres Überleben (93%) im Vergleich zu ersteren (54%). Die Bedeutung des Transplantationszeitpunkts stellten Buelow et al. 2016 heraus. Während im Alter &lt; 3,5 Monate transplantierte Kinder Überlebensraten von 90-94% hatten, betrug diese Rate bei &gt; 3,5 Monate transplantierten Kindern nur 69%.</p>



# Fragen

	<p><b>Anhörung</b></p> <p>Das kurative Potenzial eine Stammzelltransplantation ist bei Neugeborenen mit einem Alter von &lt;3.5 Monaten mit einem besseren Outcome verbunden als zum späteren Zeitpunkt. Zum späteren Zeitpunkt besteht die Gefahr schwerer Infektionen, die das kurative Potenzial verringern. Die Prophylaxe, die 14 Tage nach Geburt begonnen wird, verschafft Zeit um die Stammzelltransplantation vorzubereiten. Es ist genug ärztliche Kapazität vorhanden, um möglicherweise infolge des Screenings gehäufte Stammzelltransplantationen durchzuführen. Es wird eingeschätzt, dass keine Limitationen bezüglich der Spenderverfügbarkeit (Eltern, Geschwister, Fremdspender) bestehen.</p>
--	--

## Schadenspotential

27. Welche negativen Folgen sind bei einem Screening zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei (z. B. falsch positive/negative Befunde, Belastung der Eltern durch Verdachtsbefunde, Abklärungsdiagnostik, Recht auf Nichtwissen, unnötige Therapien)?

### API

Der Nutzen des Screenings steht ganz im Vordergrund, außerdem ist das Screening freiwillig. Das Schadenspotential ist gering und beschränkt sich auf zusätzliche Blutabnahmen (Bestätigungsdiagnostik bei falsch positivem Screening) bzw. Verunsicherung der Familie incl. Abstillen/Stillpause durch zunächst falsch positive Ergebnisse. Die „Entwarnung“ wird fester Bestandteil der ärztlichen Beratung sein.

Zahlenmäßig gibt die Arbeit von Kwan et al 2014 für die USA Auskunft: Bei 1265 Kindern mit abnormalen TRECs fanden sich 52 Fälle mit SCID und 411 mit anderen Zuständen von non-SCID T-Zell Lymphopenie, somit 802 falsch Positive ohne jegliche Diagnose. Teilt man diese Zahl durch 3 030 083 insgesamt gescreente Neugeborene, ergibt sich eine Falschpositivrate von 0,026 Promille.

Negative Folgen durch Transplantation von Kindern mit nicht durch SCID bedingten T-Lymphopenien sind auszuschließen. Die Labordiagnostik ist ausgelegt, Fälle von SCID zweifelsfrei zu beweisen und Differenzialdiagnosen mit T-Lymphopenie auszuschließen. Ein Experten-Beirat der API soll vor einer evtl. Transplantation alle Befunde einsehen und kommentieren.

## Studien



# Fragen

<p>28. Welche Ergebnisse liegen Ihnen aus abgeschlossenen und ggf. laufenden Studien in Deutschland vor?</p>	<p><b>API</b></p> <p>Nach Kenntnis der AG NGS der API sind in Deutschland in den vergangenen Jahren mehrere lokale Studien unterschiedlicher Konzeption und Kohortengröße zum Neugeborenen-screening auf SCID durchgeführt worden. Zusammenfassend war es Ziel all dieser Studien, die methodische Umsetzbarkeit zu evaluieren und den praktischen Bedürfnissen etablierter Screeninglabore anzupassen. Derzeit werden <i>keine</i> prospektiven Screeningstudien mit dem Ziel einer umfassenden Abdeckung aller Neugeborenen einer Stadt oder Region durchgeführt.</p> <p>Am ImmunDefektCentrum Leipzig (Städtisches Krankenhaus und Universität Leipzig) wurden beispielsweise 2010-2012 entsprechende Untersuchungen durchgeführt. Hier konnte die hochdurchsatzfähige und teststabile kombinierte Messung von TREC- und KREC-Kopienzahlen nachgewiesen werden [Borte et al Blood 2012].</p> <p>Das Heidelberger Screeninglabor hat 2017 eine hochdurchsatzfähige und kostengünstige Methode zum TREC-Neugeborenen-screening veröffentlicht, wobei bei 6034 untersuchten Neugeborenen 99,95% ein unauffälliges Testergebnis in der Erstmessung aufwiesen und alle bekannten Kontrollpatienten korrekt identifiziert wurden [Tagliaferri et al Clin Immunol 2017].</p> <p>Eine ESPED-Umfrage zwischen 1/2014 und 12/2015 zur Inzidenz von SCID in Deutschland konnte 29 Fälle erheben und verifizieren (Niehues, unveröffentlichte Daten). Eine Abfrage beim päd. Register für Stammzelltransplantation (PRST) erbrachte n=190 in den vergangenen 12 Jahren, d.h. 15-16 transplantierte SCID-Patienten/Jahr für die Jahre 2005-2016.</p>
--	--

Die Fragen wurden beantwortet von der AG Neugeborenen-screening der API (Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie) und sind mit dem Vorstand der API abgestimmt.



# Fragen

## API

### Literatur:

Accetta DJ, Brokopp CD, Baker MW, Verbsky J, Routes JM. Cause of death in neonates with inconclusive or abnormal T-cell receptor excision circle assays on newborn screening. *J Clin Immunol.* 2011 Dec;31(6):962-7

Albert M, Borte S, Wahn V. Konzept für ein bundesweites Modellprojekt zum Neugeborenenenscreening auf angeborene Immundefekte. *Kinderimmunol Mitteilungen* 2013;2:12-16

Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, Kurtycz DF, Cogley MF, Litsheim TJ, Katcher ML, Routes JM. Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Sep;124(3):522-7

Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström RH, King J, Winiarski J, von Döbeln U, Hammarström L. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden-a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J Clin Immunol* 2017 Jan;37(1):51-60

Borte S, von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J, Sack U, Pan-Hammarström Q, Borte M, Hammarström L. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood.* 2012 Mar 15;119(11):2552-5

Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, Veys P, Gennery AR, Gaspar HB. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood.* 2011 Mar 17;117(11):3243-6

Buelow BJ, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for SCID: lessons learned. *Expert Rev Hematol.* 2016 Jun;9(6):579-84

de Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavon-Delgado A, Marquez J, Salamanca C, Soler-Palacin P, Gonzalez-Granado LI, Antolin LF, Borte S, Neth O. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016 Feb;27(1):70-7

Gramer G, Hauck F, Lobitz S, Sommerburg O, Speckmann C, Hoffmann GF. *Monatsschr Kinderheilkd* (2017) 165: 216-225

IQWiG: [https://www.iqwig.de/download/S15-02\\_Abschlussbericht\\_SCID-Screening.pdf](https://www.iqwig.de/download/S15-02_Abschlussbericht_SCID-Screening.pdf)

Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, Baker M, Ballow M, Bartoshesky LE, Bonilla FA, Brokopp C, Brooks E, Caggana M, Celestin J, Church JA, Comeau AM, Connelly JA, Cowan MJ, Cunningham-Rundles C, Dasu T, Dave N, De La Morena MT, Duffner U, Fong CT, Forbes L, Freedenberg D, Gelfand EW, Hale JE, Hanson IC,



# Fragen

Hay BN, Hu D, Infante A, Johnson D, Kapoor N, Kay DM, Kohn DB, Lee R, Lehman H, Lin Z, Lorey F, Abdel-Mageed A, Manning A, McGhee S, Moore TB, Naides SJ, Notarangelo LD, Orange JS, Pai SY, Porteus M, Rodriguez R, Romberg N, Routes J, Ruehle M, Rubenstein A, Saavedra-Matiz CA, Scott G, Scott PM, Secord E, Seroogy C, Shearer WT, Siegel S, Silvers SK, Stiehm ER, Sugerman RW, Sullivan JL, Tanksley S, Tierce ML 4th, Verbsky J, Vogel B, Walker R, Walkovich K, Walter JE, Wasserman RL, Watson MS, Weinberg GA, Weiner LB, Wood H, Yates AB, Puck JM, Bonagura VR. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014 Aug 20;312(7):729-38

la Marca G, Canessa C, Giocaliere E, Romano F, Malvagia S, Funghini S, Moriondo M, Vallarini C, Lippi F, Ombrone D, Della Bona ML, Speckmann C, Borte S, Brodzski N, Gennery AR, Weinacht K, Celmeli F, Pagel J, de Martino M, Guerrini R, Wittkowski H, Santisteban I, Bali P, Ikinciogullari A, Hershfield M, Notarangelo LD, Resti M, Azzari C. Diagnosis of immunodeficiency caused by a purine nucleoside phosphorylase defect by using tandem mass spectrometry on dried blood spots. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):155-9

Levenson D. Higher prevalence of immune deficiency syndrome found in infants: study finds nearly twice as many newborns affected by severe combined immunodeficiency than previous research had estimated. *Am J Med Genet A*. 2014 Dec;164A(12)

Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, Kapoor N, Hanson IC, Filipovich AH, Jyonouchi S, Sullivan KE, Small TN, Burroughs L, Skoda-Smith S, Haight AE, Grizzle A, Pulsipher MA, Chan KW, Fuleihan RL, Haddad E, Loechelt B, Aquino VM, Gillio A, Davis J, Knutsen A, Smith AR, Moore TB, Schroeder ML, Goldman FD, Connelly JA, Porteus MH, Xiang Q, Shearer WT, Fleisher TA, Kohn DB, Puck JM, Notarangelo LD, Cowan MJ, O'Reilly RJ. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):434-46

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML, Franco JL, Gaspar HB. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015 Nov;35(8):696-726

Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, Cazzola G, Consolini R, De Mattia D, Dell'Erba G, Duse M, Fiorini M, Martino S, Martire B, Masi M, Monafa V, Moschese V, Notarangelo LD, Orlandi P, Panei P, Pession A, Pietrogrande MC, Pignata C, Quinti I, Ragno V, Rossi P, Sciotto A, Stabile A; Italian Pediatric Group for XLA-AIEOP. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study. *Clin Immunol*. 2002 Sep;104(3):221-30

Puck JM. Laboratory technology for population-based screening for severe combined immunodeficiency in neonates: the winner is T-cell receptor excision circles. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):607-16



# Fragen

Speckmann C, Neumann C, Borte S, la Marca G, Sass JO, Wiech E, Fisch P, Schwarz K, Buchholz B, Schlesier M, Felgentreff K, Grimbacher B, Santisteban I, Bali P, Hershfield MS, Ehl S. Delayed-onset adenosine deaminase deficiency: strategies for an early diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Oct;130(4):991-4

Tagliaferri L, Kunz JB, Happich M, Esposito S, Bruckner T, Hübschmann D, Okun JG, Hoffmann GF, Schulz A, Kappe J, Speckmann C, Muckenthaler MU, Kulozik AE. Newborn screening for severe combined immunodeficiency using a novel and simplified method to measure T-cell excision circles (TREC). *Clin Immunol.* 2017 Feb;175:51-55



# Fragen

**Die AG Kinder –RL hat in ihrer Beratung am 04.09.2017 im Ergebnis Folgendes festgehalten (vgl. Ergebnisniederschrift vom 04.09.2017):**

*„Die AG berät zum Zeitpunkt eines möglichen SCID-Screenings und in diesem Zusammenhang die von der STIKO empfohlenen Impfungen und der möglichen Gefahren für eines an SCID erkrankten Neugeborenen. Die AG vereinbart, dass hierzu die API nochmals befragt werden soll. Die API soll um eine Darstellung gebeten werden, aus der hervorgeht, welche möglichen Komplikationen die ersten Impfungen in Abhängigkeit vom entsprechenden Impfstoff (z.B. Lebendimpfstoff oder impfverstärkende Komponenten) hervorbringen können. In Bezug auf die möglichen Komplikationen soll erfragt werden, ob es Unterschiede hinsichtlich einer Impfung gegen einen bakteriellen oder viralen Erreger gibt.“*

*Die AG tauscht sich zur Frage der Durchführung eines TREC-Screenings mit zusätzlichem KREC aus. Die AG vereinbart, dass die API um Zusendung des Konzepts für ein 3-jährigen Modellvorhabens mit wissenschaftlicher Begleitung zur Messung von KRECs zusätzlich zum TREC-Screening gebeten werden soll. Die Einbindung dieses Konzepts in die weiteren Beratungen wird als hilfreich erachtet.“*

---

Antworten der AG Neugeborenencreening der API vom 09.11.2017:

## **Konzept für eine wissenschaftliche Begleitung eines 3-jährigen KREC Neugeborenen-screenings**

Die AG Neugeborenencreening der API empfiehlt, wie bereits in unserem Schreiben vom 02.06.2017 ausgeführt, die Durchführung eines 3-jährigen Modellvorhabens mit wissenschaftlicher Begleitung zur Messung von KRECs zusätzlich zum TREC-Screening. Die wissenschaftliche Begleitung soll sich an den Vorgaben des § 65 Sozialgesetzbuch V zur Auswertung von Modellvorhaben orientieren.

In Analogie zum TREC-basierten Neugeborenencreening mit der Zielerkrankung schwerer kombinierter Immundefekt (SCID), sollen bei der Kombination mit einer KREC-Messung auch angeborene Agammaglobulinämien (X-linked Agammaglobulinämie/XLA und autosomal rezessive Agammaglobulinämie) bereits bei Geburt erkannt werden. Weiterhin werden andere Neugeborene mit schwerer B-Zell-Defizienz bei Geburt identifiziert, wobei Tabelle 1 den aktuellen Stand der Literatur zum Nutzen eines kombinierten TREC+KREC-Neugeborenencreenings abbildet. Da in einem KREC-Neugeborenencreening auch Patienten mit einem delayed-onset ADA- und PNP-SCID identifiziert werden können, die nicht im TREC-Neugeborenencreening auffallen, kann durch die kombinierte TREC+KREC Messung ein Anteil falsch-negativer Screeningergebnisse im alleinigen TREC-Neugeborenencreening korrigiert werden.



# Fragen

	Agamma- globulinämie	Syndrome	Sek. B-Zell Mangel	
	<b>XLA</b> <sup>1,2</sup> <b>Autosomal</b> <b>rezessiv</b>	<b>Delayed</b> <b>-onset</b> <b>ADA</b> <b>PNP</b> <sup>3,4</sup>	<b>AT</b> <b>NBS</b>	<b>Mütterliche</b> <b>Immunsuppression</b> <b>in der</b> <b>Schwangerschaft</b>
Stammzelltherapie, Enzyersatztherapie	-	✓	-	-
IV/SC Immunglobulinsubstitution	✓	(✓)	✓	-
Keine Lebendimpfungen	(✓)	✓	✓	-
Vermeidung ionisierender Strahlung	-	-	✓	-
Betreuung durch päd. Immunologen	✓	✓	✓	?

Vereinfachte Darstellung der Empfehlungen für Kinder mit schwerer B-Zell Defizienz, die durch ein KREC Screening identifiziert werden können (nicht dargestellt: B- SCID). Das individuelle Vorgehen muss im Einzelfall von einem päd. Immunologen festgelegt werden.

- 1 Lodi et al., *Pediatr Allergy Immunol*, 2017, 28:498-500.
- 2 Barbaro et al., *J Clin Immunol*, 2017, 37:51-60.
- 3 Speckmann et al., *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130:991-4.
- 4 la Marca et al., *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134:155-9.

Angeborene Agammaglobulinämien aufgrund fehlender B-Zellen sind durch die Unfähigkeit zur Bildung schützender Antikörper, bspw. nach Schutzimpfung, gekennzeichnet. Es resultieren häufige und teils schwerwiegende, wiederkehrende Infektionen des pulmonalen Systems, wobei dies zu einem deutlich erhöhten Risiko für irreversible Lungenschäden (z.B. Bronchiektasen) führt. Ebenso können intensivbehandlungspflichtige Verläufe durch Infektionen mit Enteroviren (Meningoenzephalitis, Dermatomyositis) auftreten (Bearden D et al, *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016). Die frühe Erkennung und Einleitung einer Immunglobulin-Substitutionstherapie reduziert die Morbidität und Mortalität deutlich (Plebani A et al, *Clin Immunol* 2002). Weiterhin kann durch eine frühzeitige und adäquate Immunglobulin-Substitutionstherapie die Hospitalisierung von Patienten mit angeborenen Agammaglobulinämien von durchschnittlich 24/Jahr auf unter 1/Jahr gesenkt werden (Liese J et al., *Am J Dis Child* 1992).

Die AG Neugeborenen-Screening der API empfiehlt weiterhin ein KREC Neugeborenen-Screening zum gleichen Zeitpunkt wie das TREC-basierte Neugeborenen-Screening für SCID durchzuführen. Zum einen ermöglicht eine frühzeitigere Diagnose die Maximierung der Therapieeffekte (Plebani A et al., *Clinical Immunology* 2002), zum anderen lässt sich durch die Kombination der TREC und KREC Messungen eine Kostenreduktion erzielen, so dass der KREC Marker für zusätzlich ca. 10€ mit gemessen werden kann (Barbaro M et al., *J Clin Immunol* 2017). Andere Untersuchungen zu einem späteren Zeitpunkt würden die erneute Entnahme von Probenmaterial erfordern. Wir schlagen vor, dass durch separate Zustimmung der Eltern für das KREC-Screening sowohl der Pilotcharakter als auch die Unabhängigkeit vom TREC-Screening abgebildet wird.

Bereits durchgeführte Pilotphasen zum kombinierten TREC+KREC Neugeborenen-Screening in Schweden (Zetterström R et al, *Int. J. Neonatal Screen* 2017), Spanien (de Felipe et al, *Int. J. Neonatal Screen* 2017) und Brasilien (Kanegae MPP et al, *Rev Paul Pediatr* 2017) zeigen die methodische Effektivität, hohe Wirksamkeit und Durchführbarkeit der klinischen Nachverfolgung auf. Die von der AG Neugeborenen-Screening der API bereits vorgeschlagenen diagnostischen KREC-Grenzwerte befinden sich im internationalen Vergleich in einem niedrigen



# Fragen

Bereich (Wiederholungstestung ca. 1 auf 4.000 Neugeborene) und durch die Überprüfung einer zweiten Trockenblutkarte bei initial auffälliger KREC Messung nach erst zwei Wochen lässt sich der Anteil sekundärer B-Lymphopenien im Sinne falsch-positiver Screeningergebnisse effizient reduzieren (Positivenrate ca. 1 auf 30.000 Neugeborene) (Zetterström R et al, Int. J. Neonatal Screen 2017). Wir empfehlen die wiederholt KREC-positiv getesteten Neugeborenen wohnortnah in einem diagnostischen Zentrum der Stufe 1 analog zu TREC-positiv getesteten Neugeborenen nach zu verfolgen und die Patienten und Untersuchungsergebnisse im bereits etablierten europäischen Register der European Society for Immunodeficiencies (ESID) zur weiteren wissenschaftlichen Auswertung prospektiv zu erfassen. Weiterhin werden Patienten mit einem delayed-onset ADA und PNP SCID auch im API/GPOH SCID Register erfasst und somit deren klinischer Verlauf dokumentiert.

Wie bereits in der Expertenanhörung am 14.07.2017 erwähnt, sind derzeit in mehreren europäischen Ländern konkrete Beschlüsse zur Durchführung von kombinierten TREC und KREC Neugeborenen-Screeningprogrammen getroffen worden. Dies betrifft insbesondere die Schweiz (Leiter Screeninglabor: Prof. Dr. Ralph Fingerhut, Zürich), Schweden (Leiter Screeninglabor: Dr. Rolf Zetterström, Stockholm) und Österreich (Leiter Screeninglabor: PD Dr. Maximilian Zeyda). Somit ergibt sich die Möglichkeit in die wissenschaftliche Begleitung eines Modellvorhabens zum KREC Screening in Deutschland auch vergleichende Ergebnisse aus europäischen Ländern im selben Zeithorizont einfließen zu lassen.

**Darstellung, welche möglichen Komplikationen die ersten Impfungen in Abhängigkeit vom entsprechenden Impfstoff (z.B. Lebendimpfstoff oder impfverstärkende Komponenten) hervorbringen können? Gibt es Unterschiede bei den möglichen Impfkomplicationen hinsichtlich einer Impfung gegen einen bakteriellen oder viralen Erreger?**

Im aktuellen Bulletin empfiehlt die STIKO die Aufnahme der Regelimpfungen bereits im Alter von 6 Wochen. Hierbei handelt es sich um eine Lebendimpfung gegen Rotaviren. Lebendimpfungen mit attenuiertem Rotavirus führen bei SCID Patienten regelmäßig zu lebensbedrohlichen und unbehandelt z.T. tödlichen Komplikationen. Die Literatur beschreibt hierzu zahlreiche Patienten (zusammengefasst in Tabelle 2 der beigefügten Publikation von Niehues et al. Bundesgesundheitsblatt 2017, 60:674–684). Die Durchführung der Rotavirus-Lebendimpfung in der 6. Lebenswoche hat in den letzten Jahren auch in Deutschland zu schweren Komplikationen bei SCID Patienten geführt, in einem Fall mit tödlichem Krankheitsverlauf (Klinkenberg et al. 2015 und Rosenfeld et al. 2017, beigefügt). Allein aus diesen Gründen ist es aus Sicht der API dringend notwendig, dass ein Screening auf SCID (und nachfolgende Bestätigungs-/Ausschlussdiagnostik) bereits vor der Durchführung der 1. Impfung durch die Eltern abgeschlossen ist. Von den im Alter von 2 Monaten empfohlenen Totimpfungen (unabhängig ob gegen virale oder bakterielle Erreger gerichtet und unabhängig von enthaltenen Adjuvanzen) gehen zwar prinzipiell keine gesteigerte Gefahr für SCID Patienten aus; die Durchführung dieser Impfungen ist aber unnötig, da SCID Patienten weder eine T- noch B-Zell Antwort auf den Impfstoff generieren können.

Für die ab dem Alter von 11 Monaten empfohlenen Lebendimpfungen (Mumps, Masern, Röteln, Varizellen) besteht hingegen, aufgrund regelmäßig auftretender lebensbedrohlicher Infektionen durch das Impfvirus, eine klare Kontraindikation - nicht nur für SCID Patienten, sondern auch anderen Patienten mit anhaltender schwerer T-Zell Lymphopenie die in einem Neugeborenen-Screening entdeckt würden (z.B. vollständiges diGeorge Syndrom/22q11 Mikrodeletionssyndrom). Tabelle 2 der beigefügten Arbeit von Niehues et al. gibt hierzu einen Überblick publizierter Fallserien.



# Fragen

Auch unabhängig von möglichen Impfkomplicationen empfiehlt die AG Screening der API den Zeitpunkt eines Screenings auf schwere T-Zelldefizienz möglichst früh nach Geburt und mit dem Zeitpunkt des regulären Neugeborenscreenings (Lebensstunden 48-72) zu kombinieren. Alle internationalen Daten zum Screening beruhen auf der frühen Analyse aus derselben Trockenblutkarte, die auch für das „Routine-Screening“ eingesetzt wird (keine zusätzliche Blutentnahme/kein zusätzlicher Testzeitpunkt/etablierte Logistik). Ein späterer Zeitpunkt verzögert die Diagnose betroffener Patienten und erhöht dadurch v.a. das Expositionsrisiko gegenüber lebensbedrohlicher Infektionserreger.



# Fragen

**Die AG Kinder –RL hat in ihrer Beratung am 13.11.2017 im Ergebnis Folgendes festgehalten (vgl. Ergebnisniederschrift vom 13.11.2017):**

*„Hinsichtlich des von der API in Modellvorhaben verwendeten und vorgeschlagenen Algorithmus stellt die AG fest, dass noch Klärungsbedarf besteht. Die GF wird daher gebeten, bei der API nachzufragen, bei wie vielen gescreenten Neugeborenen eine zweite Trockenblutkarte angefordert werden musste sowie deren Screeningbefund ‚positiv‘ und ‚hochpositiv‘ waren.*

*Darüber hinaus soll erfragt werden, welche Laborverfahren dem Screeningalgorithmus zu Grunde liegen. Dabei geht es insbesondere um das verwendete Medizinprodukt und sofern möglich um die Übermittlung einer SOP.“*

## Hinweis:

*Die nachfolgende Darstellung wurde durch die GF aufbereitet. Diese ergibt sich aus der Übermittlung von 8 getrennten Dateien, die die API an uns gesandt hat. Der Vollständigkeit halber übersenden wir Ihnen diese in einem zip-Ordner.*

*Text kursiv wurde von GF eingefügt*

Antworten der AG Neugeborenencreening der API vom 02.02.2018:

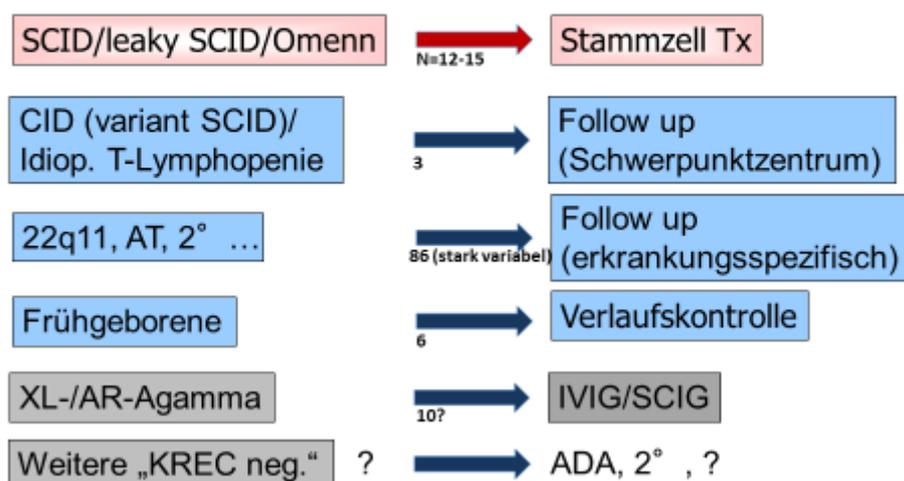
## Frage 1 der AG Kinder:

„In dem Expertengespräch haben Sie in dem von Ihnen vorgeschlagene Algorithmus für ein Screening auf SCID Zahlen benannt, die wir gerne noch einmal bei Ihnen erfragen möchten. Diese Zahlen haben Sie auf die von Ihnen gescreente Anzahl Neugeborener bezogen. Hierbei sind insbesondere die Anzahl der Neugeborenen wichtig, bei denen eine zweite Trockenblutkarte angefordert werden musste sowie deren Screeningbefund ‚positiv‘ und ‚hochpositiv‘ waren.“

## Antwort API:

Folie 1:

### Wen /wieviele\* erkennt ein TREC(KREC) Screening und was sind die klinischen Konsequenzen



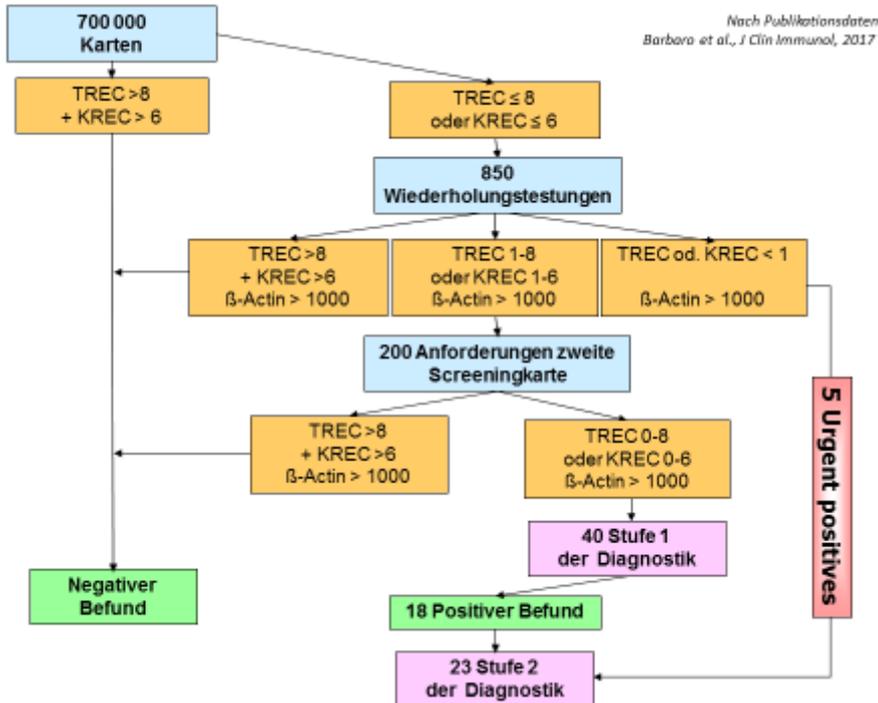
\* Schätzungen nach Kwan, JAMA 2014



# Fragen

Erläuterung zu Folie 1: Die Schätzungen beziehen sich auf die Erfahrungen aus den USA (Kwan, JAMA 2014). Bessere Daten stehen nach unseren Informationen im Moment nicht zur Verfügung. Für KREC basierte Findings gibt es keine wirklich verlässlichen Daten.

Folie 2:



Erläuterung zu Folie 2: Die Zahlen im Flussdiagramm basieren auf den Schätzungen von Borte (basierend auf den schwedischen Erfahrungen (Barbaro et al., J Clin Immunol, 2017), nochmals aktualisiert von Dr. Borte

Anm. GF: Originalpublikation Barbaro et al. 2017 im Anhang, vgl. hier



Barbaro et al\_2017.pdf



# Fragen

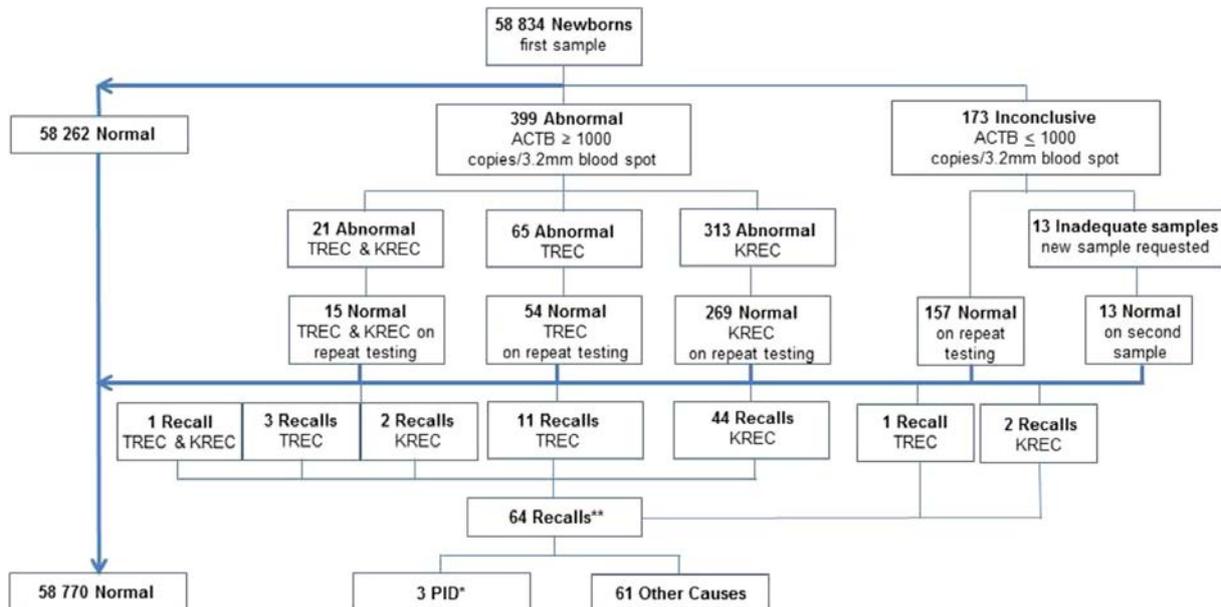


Fig. 1 Summary of all newborn screening results between 15 November 2013 and 15 November 2015. \*Two infants had low TREC levels, and one had low TREC and KREC levels. UND

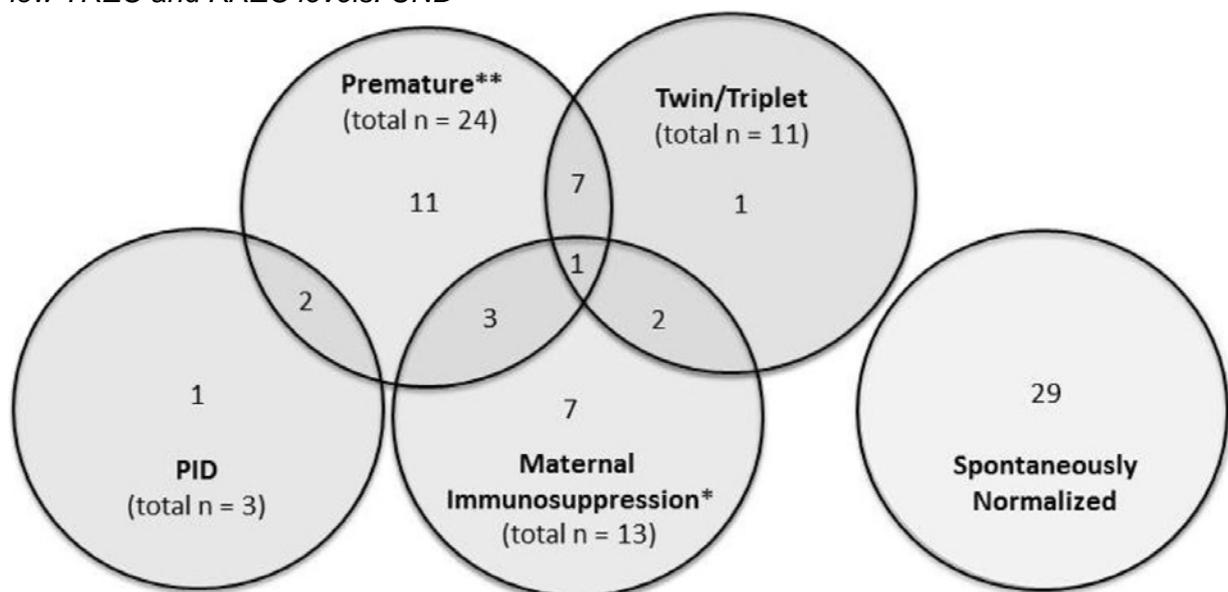
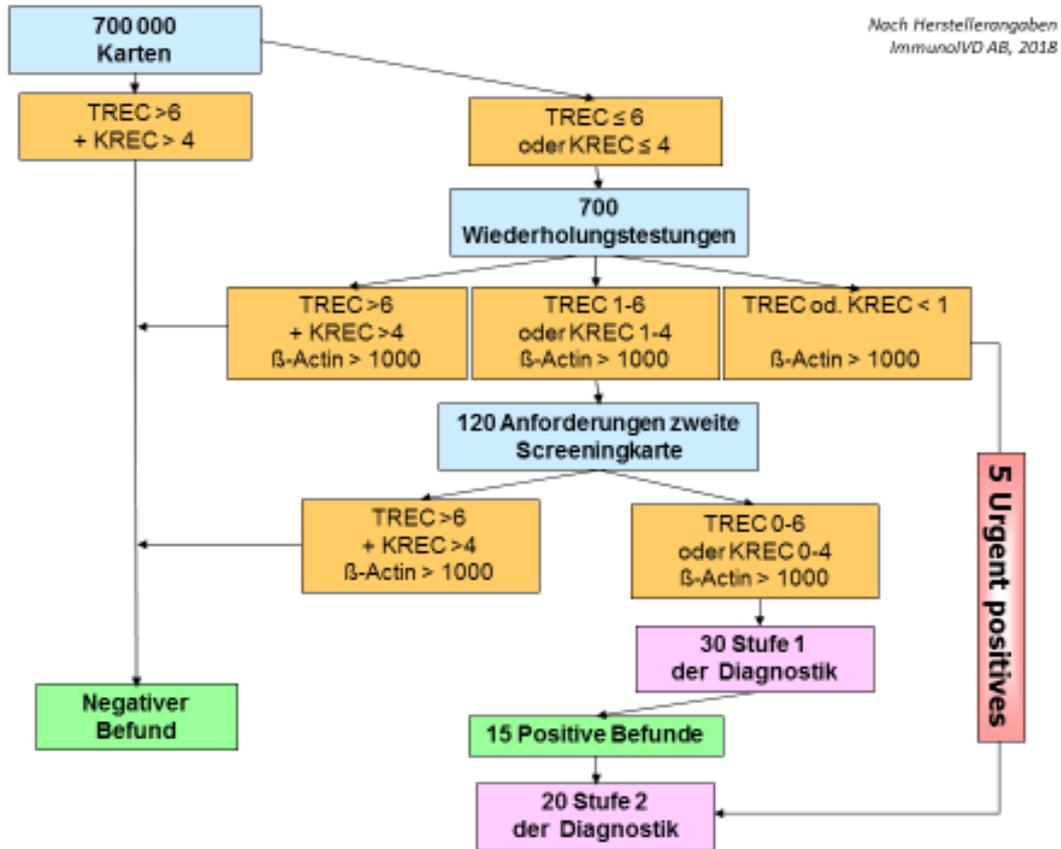


Fig. 2 Characteristics of the 64 infants with abnormal screening results recalled for repeat testing. \*Azathioprine (n = 9), mercaptopurine (n = 1), azathioprine + tacrolimus (n = 3). One infant who was premature also had trisomy 21



# Fragen

Folie 3:



Erläuterung zu Folie 3: Nach Herstellerangaben, ImmunoIVD AB, 2018



# Fragen

## Frage 2 der AG Kinder:

„In dem Screeningalgorithmus sind Kopienzahlen für TREC und KREC aufgeführt, die die AG nachvollziehen möchte. Dazu scheint es erforderlich zu sein, die zugrundeliegende Labordiagnostik in die Beratung einzubeziehen. Ist es Ihnen möglich uns dieses Laborverfahren zu benennen? Dabei geht es insbesondere um das verwendete Medizinprodukt und sofern möglich, um die Übermittlung einer SOP (standard operating procedure).“

## Antwort API: (vgl. 2\_Labordiagnostik\_GBA-Datei)

Die Messung von TREC und KREC Kopienzahlen in Trockenblutproben wie von uns vorgeschlagen, folgt konzeptionell den Publikationen für in-house entwickelte Methoden von Routes et al. (JAMA, 2009, 302:2465-2470) und Borte et al. (Blood, 2012, 119:2552-2555). Eine Vielzahl anderer in-house entwickelter Methoden sind inzwischen publiziert worden, wobei allerdings kein internationaler Standard für die Angabe der TREC oder KREC Kopienzahl in Trockenblutkarten existiert.

Die von der AG NBS der API benannten Kopienzahlen für TREC und KREC beziehen sich auf die Testcharakteristik des CE-zertifizierten Medizinprodukts der Fa. ImmunIVD AB. Entsprechende SOP für die Testdurchführung und Auswertung sind beigefügt (*siehe im weiteren Verlauf des Dokuments*). Weiterhin ist inzwischen eine Prüfung des voran genannten Medizinprodukts in den Niederlanden für eine Anwendung im TREC Screening erfolgt.

Die AG NBS der API empfiehlt solche Laborverfahren zu empfehlen, die entweder bereits als Medizinprodukt für die Messung von TREC und KREC Kopienzahlen in Trockenblutkarten CE-zertifiziert sind, oder als in-house Labordiagnostik anhand der nationalen Adaption der EU-weiten IVD-Verordnung vom 26. Mai 2017 einen entsprechenden Gütegrad erreichen. Diese Vereinheitlichung soll der Vergleichbarkeit bei Einführung eines bundesweiten Pilotprojektes zur Messung von TREC und KREC Kopienzahlen dienen.

*Anm. GF: Die im Weiteren aufgeführten Informationen basieren auf dem Medizinprodukt Immuno IVD. Aus der externen Evaluation, welche in den Niederlanden als ‚Vorstudie‘ durchgeführt wurde, wurde dieses MP ausgewählt, um für die anschließende ‚Hauptstudie‘ eingesetzt zu werden.*

Siehe Evaluation-MP-extern-Datei:



Evaluation  
Medizinprodukte ex

Hinweis von Stephan Borte (Email am 02.02.2018) zur Evaluation verschiedener MP in den Niederlanden:

Die Ihnen vorgelegte externe Auswertung wurde in den Niederlanden im Rahmen der Evaluation des Screenings für die schwere T/B-Lymphopenie innerhalb des größten Screeninglabors durchgeführt und entsprechend dem aufgezeigten Kriterienkatalog bewertet. Hierbei wurden harte "KO"-Kriterien definiert, die also in jedem Fall erfüllt sein müssen, um einen Einsatz im nationalen Screening zu erlauben. Diese Gewichtung ("Weighting") wird qualitativ durchgeführt und kann als "OK" = bestanden, oder "NO" = nicht bestanden bewertet werden. Wenn ein Kriterium nicht erfüllt ist, kann es nicht durch andere erfüllte Kriterien wieder egalisiert werden.



# Fragen

Wichtig ist die Unterscheidung, ob die Tests einschl. Kalibratoren und Kontrollkarten mit entsprechenden Grenzwerten CE-zertifiziert sind oder der neuen EU IVD Diagnostikrichtlinie entsprechen. Somit können auch in-house entwickelte Testsysteme durchaus valide sein, sollten aber den Vorgaben der Verordnung (EU 2017/746) des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über In-vitro-Diagnostika entsprechen. Diese Unterscheidung empfiehlt auch die AG NBS der API im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Messergebnisse in verschiedenen Screeninglaboren in Deutschland und um überhaupt eine wissenschaftliche Evaluation eines T/B-Lymphopenie-Neugeborenen-Screenings im Verlauf zu ermöglichen. Der SCREEN-ID Test hat in der Bewertung der Niederlande die entsprechenden Kriterien erfüllt und sich gegen CE-zertifizierte Vergleichsprodukte und in-house Testsysteme durchgesetzt und wird dort im nationalen Screening eingesetzt werden.

Die relevanten beispielhaften SOPs:

SOP\_Instructions for use:



SOP\_Instructions  
for use.PDF

SOP\_Technical notes:



SOP\_Technical  
notes.PDF

SOP\_Result Flowchart:



SOP\_Result  
Flowchart.PDF

## Zusätzliche Informationen der API:

Darüber hinaus möchten wir nochmals auf folgende Indikatoren hinweisen, die für die Umsetzung eines erfolgreichen Neugeborenen-Screenings auf schwere T- und B-Zell-Defizienten essentiell sind. „Unter dem Strich“ bleiben bei bestätigt positivem (oder hochpathologischem) Screening Säuglinge übrig, die eine akut lebensbedrohliche Erkrankung haben, aber ggf. durch eine sehr invasive Maßnahme, nämlich die allogene Stammzelltransplantation, kurativ behandelt werden können und müssen. Dies erfordert von den beteiligten Institutionen – konkret den Zentren der Stufe 1 (Diagnostik) und der Stufe 2 (Therapie) - ein hohes Maß an Kompetenz und Transparenz. Daher schlägt die Screening-AG der API zur Qualitätssicherung vor, dass sich diese Zentren durch eine namentliche Selbstauskunft zu den Qualitätskriterien bekennen. Diese Qualitätskriterien zur Diagnostik und Therapie von SCID sollen zeitnah in einer AWMF-Leitlinie definiert werden. Der API-Vorstand hat PD Dr. Hönig (Ulm) beauftragt, die Erstellung dieser Leitlinie mit Unterstützung von Prof. Niehues (Krefeld) unter Einschluss der relevanten Fachgesellschaften und Patientenorganisationen umzusetzen.



# Fragen

Des Weiteren ist eine Weiterverfolgung aller positiv gescreenten Kinder mit schwerer T- und B-Zell-Defizienz unerlässlich, um die Qualität des Screenings beurteilen zu können. Daher schlägt die Screening-AG der API einen Algorithmus für dieses sog. Tracking vor.

Algorithmus zum Tracking der Kinder mit schwerer T- und B-Zell-Defizienz:

Eine Re-Evaluation des Screenings auf schwere T- und B-Zell-Defizienzen nach einem zu definierenden Zeitraum ist notwendig, um die Prozessqualität der Screeninglabore und der Effizienz des Screeningprogramms einschließlich therapeutischer Konsequenzen zu bewerten. Voraussetzung dafür ist ein lückenloses Tracking aller gescreenten Neugeborenen. Die AG NGS der API schlägt daher eine Erfassung der positiv gescreenten Neugeborenen in bereits etablierten nationalen und internationalen Registern vor. Voraussetzung dafür ist wiederum die Benennung von Diagnostik- und Therapie-Zentren der Stufen 1 und 2, die sich verpflichten, positiv gescreente Neugeborene und tatsächliche Patienten an diese Register zu melden.

Konkret schlagen wir folgenden Algorithmus vor:

Alle gescreenten Neugeborenen werden von den Screeninglaboren dokumentiert und an das bestehende DGNS-Screeningsregister gemeldet. Positiv gescreente Neugeborene werden in einem Diagnostik-Zentrum der Stufe 1 vorgestellt, das sich verpflichtet, bei denjenigen Kindern mit einem auffälligen Ergebnis der Stufe 1 eine Diagnostik der Stufe 2 einzuleiten. Alle Kinder, die an einem Zentrum der Stufe 2 vorgestellt werden -dies beinhaltet die sogenannten „urgent positives“, die direkt dort vorgestellt werden-, werden ans ESID<sup>1</sup>/PID-NET<sup>2</sup> Register gemeldet. Diejenigen Kinder, die die Einschlusskriterien erfüllen, werden zusätzlich ins GPOH/SCID<sup>3</sup> Register gemeldet. Letzteres stellt sicher, dass auch die Therapie dieser Patienten angemessen dokumentiert wird.

SCID-Patienten werden prospektiv im nationalen SCID-Register erfasst, das ab 15.1.2018 Patienten einschließt.

<sup>1</sup> Patientenregister der European Society for Immunodeficiencies; <https://esid.org/Working-Parties/Registry>

<sup>2</sup> Deutsches Nationales Patientenregister für primäre Immundefekte; <http://www.pid-net.org/>

<sup>3</sup> Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), nationales Register für SCID Patienten



# Fragen

**Die AG Kinder –RL hat in ihrer Beratung am 27.02.2018 im Ergebnis Folgendes festgehalten (vgl. Ergebnisniederschrift vom 27.02.2018):**

*“Die GF wird gebeten, nochmals bei der API nachzufragen, ob sie ergänzend zu den Zahlen für ein TREC/KREC-Verfahren auch Zahlen übermitteln kann, die sich nur auf das TREC-Verfahren beziehen. Des Weiteren soll um die Grundlage, für die Erhebung dieser Zahlenwerte (Quelle) gebeten werden.”*

Mit Email vom 13.03.2018 wurde durch einen Vertreter der API die Antwort an die Geschäftsstelle übersandt.

“In Beantwortung Ihrer u.g. Frage möchten wir Ihnen gerne beigefügte Kalkulationen zukommen lassen. Hierin sind einerseits die Daten aus einer 3-jährigen prospektiven TREC+KREC Screeningstudie im Ballungsraum Stockholm/Uppsala (Schweden) eingeflossen, als auch eine 2-jährige sehr ähnlich gelagerte Studie im Raum Sevilla (Spanien). Als Ko-Autor standen mir die Originaldaten zur Verfügung, aus denen wir die entsprechenden Kalkulationen für Deutschland mit den von uns vorgeschlagenen diagnostischen Grenzwerten (die sich teilweise von den in den Studien angewandten unterscheiden) abgeleitet haben. Hierbei kann jedoch die in den Studien untersuchte Populationscharakteristik nicht zwingend vollständig auf die Screeningsituation in Deutschland übertragen werden. Aufgrund der Überschneidung positiver Screeningergebnisse für TREC und KREC bei einer Mehrzahl der publizierten Patienten ist auch eine dezidierte Auftrennung in "nur TREC positiv" oder "nur KREC positiv" schwierig vorzunehmen. Dies entspricht dem Konzept des Mehrwertes einer gleichzeitigen TREC und KREC Messung, um die gewünschten Zielerkrankungen mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität zu erfassen.

Nach den uns vorliegenden Studiendaten sind die höheren Wiederholungs-Testraten für KREC auch maßgeblich darauf zurückzuführen, dass in Schweden und Spanien immunsuppressive Medikationen auch im dritten Trimenon regulär angewendet werden und eine passagere Immunsuppression des Neonaten besteht. Da sich hier die klinische Praxis in Deutschland unterscheidet, ist eher von geringeren Wiederholungs-Testraten auszugehen.

Weiterhin haben wir Ihnen aktuelle Daten einer Vergleichstudie eines CE-zertifizierten Screeningkits für TREC und KREC beigefügt, bei dem sich die Herstellerempfehlungen zu diagnostischen Grenzwerten von unseren unterscheiden. Hier sind TREC und KREC Kopienzahlen niedriger veranschlagt, wobei dies jedoch wesentlich auf die Testcharakteristika zurückzuführen ist und nicht zwingend mit Nachteilen bei Sensitivität und Spezifität behaftet zu sein scheint. Hierbei sind auch wiederum Patienten-Kontrollproben analysiert worden.

Abschließend möchten wir noch einmal das von uns bisher vorgeschlagene Konzept einer kombinierten TREC und KREC Messung im Neugeborenen-Screening bekräftigen. Kurz zusammengefasst besteht nach Meinung unserer Arbeitsgruppe Neugeborenen-Screening der Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Immunologie (API) ein mehrfacher Vorteil dieses kombinierten Vorgehens, da zum einen "doppelt-positive" Ergebnisse wie in den schwedischen und spanischen Studien gezeigt bei den gesuchten Zielerkrankungen häufig sind, zum anderen nur



# Fragen

mit Hilfe des KREC Markers auch behandlungsbedürftige schwere B-Lymphopenien bei Geburt erkannt werden können und letztlich der KREC Marker auch bei solchen SCID-Typen mit partieller Restfunktion (z.B. hypomorphe ADA und PNP Defekte) ein korrekt-positives Screening erlaubt, wenn die TREC Kopienzahl im niedrig-normalen Bereich und ggf. oberhalb des gewählten Grenzwertes liegt (Vermeidung von Falsch-Negativen).“

Als Quellenmaterial für die Berechnung der Werte wurde folgendes Dokument beigefügt:



1\_Screening-Zahlen  
\_GBA 20180312.pdf

## **Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei  
Kindern (Kinder-Richtlinie):  
Screening von Neugeborenen zur Früherkennung von SCID**

<b>Stellungnehmer</b>	<b>Reihenfolge nach Eingang beim G-BA</b>
ImmunoIVD AB	02.07.2018
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.(GfH)	17.07.2018
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft (DGHWi)	20.07.2018
Gendiagnostik-Kommission (GEKO)	20.07.2018
Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.	25.07.2018
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	25.07.2018
Bundesärztekammer	26.07.2018
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.	26.07.2018

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Juni 2015 (BAnz AT 18.08.2016 B1), zuletzt geändert am 19. Oktober 2017 (BAnz AT 15.03.2018 B2), wie folgt zu ändern:

### 1. Grundsätzliche Aussagen der Stellungnehmenden

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
<p><b>ImmunoIVD AB</b></p> <p>„Es ist ein wichtiger Schritt das SCID Screening in Deutschland zu integrieren und wir unterstützen Ihre Empfehlung. Aus der Erfahrung von anderen Ländern wird deutlich, dass SCID Screening von großem Vorteil ist für das Überleben von betroffenen Neugeborenen.“</p>	<p>Die Stellungnahme wird dankend zur Kenntnis genommen.</p>	<p>Keine Änderung im BE.</p>
<p><b>Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.(GfH)</b></p> <p>„Wir sind der Auffassung, dass es sich bei dem Screening von schweren kombinierten Immundefekten (SCID) um ein Screening auf T-Zell-Erkrankungen handelt und würden es deshalb begrüßen, diesen erweiterten Begriff zu verwenden.</p> <p>Wir möchten dies wie folgt begründen:</p> <p>Es handelt sich bei dem Screening auf SCID eigentlich um ein Screening auf T-Zell-Erkrankungen, das 15-30 richtig positive SCID-Fälle identifizieren sollte.</p> <p>Zu erwarten sind bis zu 300 positive Ergebnisse jährlich, wobei also 9 von 10 Befunden falsch positiv sein werden. Darunter befinden sich zum Teil jedoch behandelbare andere Immunerkrankungen wie das DiGeorge-Syndrom und das Nijmweg-Breakage-Syndrom. Auch Neugeborene mit der in der Regel nicht behandelbaren Ataxia telangiectasia könnten von dem frühen Nachweis durch z.B. frühzeitige Antibiose und das Vermeiden von Lebendimpfstoffen profitieren.</p>	<p>Antrag und Nutzenbewertung beziehen sich auf die SCID Erkrankungen. Im Rahmen der Evaluation werden falsch positive Befunde durch andere Erkrankungen entsprechend berücksichtigt. Zudem können mit dem TREC-Verfahren nicht alle T-Zell-Erkrankungen erfasst werden.</p> <p>Dem Stellungnehmer wird gefolgt. Die Abbildung in den Tragenden Gründen wird entsprechend überarbeitet. Jedoch soll darauf hingewiesen werden, dass es sich bei den Angaben um eine Abschätzung für einen möglichen Screening-Algorithmus handelt. Die Daten wurden auf der Grundlage einer Expertenanhörung modellhaft verortet.</p>	<p>Keine Änderung im BE.</p>

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
<p>Um die „richtig falsch positiven“ behandelbaren Syndrome nicht als unerwünschte „Zusatzbefunde“ deklarieren zu müssen, wäre – auch um den Nutzen eines solchen Screenings im Hinblick auf Behandlung und Medikationsempfehlungen hervorzuheben – eine Erweiterung dieses Screenings auf den Bereich der T-Zell-Erkrankungen per definitionem außerordentlich sinnvoll.“</p>	<p>Der G-BA hat sich mit der Diagnose von „Zusatzbefunden“ befasst.</p>	<p>Hierzu wurden Ausführungen in den Tragenden Gründen im Kapitel 2.5 gemacht.</p>
<p><b>Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft</b></p> <p>„Nach sorgfältiger Durchsicht der Unterlagen teilen wir mit, das geplante Screening von Neugeborenen zur Früherkennung von SCID zu unterstützen, jedoch vom Verfassen einer Stellungnahme zum derzeitigen Zeitpunkt abzusehen.“</p>	<p>Die Stellungnahme wird dankend zur Kenntnis genommen.</p>	
<p><b>Gendiagnostik-Kommission (GEKO)</b></p> <p>„1. Zur Kinder-Richtlinie</p> <p>In Bezug auf §§ 26 und 28 der Kinder-Richtlinie möchte die GEKO darauf hinweisen, dass in ihrer Richtlinie zu den genetischen Reihenuntersuchungen in Abschnitt IV Nr. 6 folgende Anforderung formuliert ist: „Eine genetische Reihenuntersuchung muss einer ständigen Überprüfung ihrer Qualität unterliegen. Dies bedeutet, dass eine kontinuierliche Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität notwendig ist und die entsprechenden qualitätssichernden Maßnahmen vor Beginn der genetischen Reihenuntersuchung festgelegt sein müssen. Die Ergebnisse dieser Evaluation sind zu veröffentlichen.“</p> <p>Daher empfiehlt die GEKO, dass dies von Seiten des G-BA analog der § 42 (Mukoviszidose) und § 56 (Hörscreening) der Kinder-RL umgesetzt wird, um den jeweils aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik sicherzustellen.“</p>	<p>Mit der Integration des SCID-Screening in das Erweiterte Neugeborenen-Screening ist eine Evaluation bereits im Rahmen der Evaluation des Erweiterten Neugeborenen-Screenings umfasst. Entsprechend werden die Daten erhoben und im Screeningreport der DGNS jährlich veröffentlicht. Die durch die GEKO adressierten Fragestellungen sowie die Vorgabe der Veröffentlichung werden dabei berücksichtigt.</p>	<p>Keine Änderung im BE.</p>

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
<p><b>Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V. (DGNS)</b></p> <p>„Die DGNS begrüßt die Einführung eines Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung von SCID und die Aufnahme dieser neuen Zielkrankheit in Abschnitt I „Erweitertes Neugeborenen-Screening“ der Kinder-Richtlinie. Aus unserer Sicht hat der G-BA einen sehr guten Weg gewählt, indem er lediglich die Methodik (quantitative oder semiquantitative PCR) in der Richtlinie beschrieben hat, während die Empfehlung, entsprechend des derzeitigen wissenschaftlichen Standes, nur die Analytik von TREC im Screening auf SCID einzusetzen in die „Tragenden Gründe“ aufgenommen wurde. Dies erlaubt eine Weiterentwicklung und ggf. Anpassung der Analytik.“</p> <p>„Generelle Anmerkungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kriterien für die Definition der Zentren Stufe 1 bzw. Stufe 2 müssen definiert werden. Auch ist unklar, wer diese Zentren benennt. Die Labore benötigen Informationen, welches Zentrum sie in das Verzeichnis nach § 25 Abs. 3 aufnehmen und dem Einsender nach § 22 Abs. 5 mitteilen sollen. Ansonsten besteht das Risiko, dass Zentren ohne ausreichende Kompetenz gegenüber dem Labor darauf bestehen, in das Verzeichnis aufgenommen zu werden.</li> <li>• Die ungefähren Kosten belaufen sich nach Berechnung der DGNS auf 8,50€</li> <li>• Die Labore benötigen für die Beschaffung der Hardware und Implementierung der Methode ca. 6 Monate, nachdem die Einführung des Neugeborenen-</li> </ul>	<p>Die Stellungnahme wird dankend zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Aufnahme entsprechender Kliniken und Einrichtungen (Abklärungsdiagnostik) in das Verzeichnis nach § 25 Abs. 3 der Kinder-RL, wird auf die Empfehlungen der relevanten Fachgesellschaften verwiesen.</p> <p>Dieser Hinweis wird aufgenommen und bei der Beschlussfassung beachtet.</p>	<p>Keine Änderung im BE.</p> <p>Eine offene Empfehlung wird in die Tragenden Gründe aufgenommen.</p> <p>Keine Änderung im BE.</p> <p>Eine entsprechende Änderung des BE wird vorgenommen.</p>

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
<p>Screenings auf SCID beschlossen wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Im Jahr 2016 wurde bei 3.956 Kindern eine zweite Testkarte auf Grund eines pathologischen Screeningbefundes im ENS angefordert (DGNS-Report 2016 Tabelle 2.2), dazu kommen ca. 950 Kinder mit positivem CF-Screening (0,12% von 785.000 gescreenten Kindern) und je nach ppv zwischen 185 (ppv=13%) und 600 (ppv=4%) Kinder, für die eine zweite Testkarte wegen erniedrigter TREC-Kopien angefordert werden wird. Hinzu kommen die notwendigen Wiederholungsuntersuchungen wegen Frühabnahme unter 36h (ca. 1,1%) und kleiner 32 SSW (ca. 1,2%). Nach den Erfahrungen mit dem ENS, dem CF-Screening und auf Grund der Ergebnisse der Evaluation des Hörscreenings ist die flächendeckende Einrichtung von Trackingzentralen zur Qualitätssicherung des Screenings insbesondere zur Verringerung des lost to follow-up erforderlich.“</li> </ul>	<p>Für die Umsetzung des G-BA der Etablierung einer bundeseinheitlichen Trackingstruktur gibt es derzeit keine gesetzliche Grundlage.</p> <p>Im Erweiterten Neugeborenen-Screening ist im § 22 Abs. 1 Satz 2 die Notwendigkeit einer schnellen und fachkompetenten Abklärung und Weiterbetreuung unter Bezugnahme der befundeten Zielerkrankung geregelt.</p> <p>Unbenommen dessen ist die Teilnahme am Screening und die Abklärung positiver Screeningbefunde sicherzustellen. Gibt es bestehende Kooperationen von Leistungserbringern oder in einzelnen Bundesländern so genannte Tracking-Verfahren, wird zunächst übereinstimmend festgestellt, dass durch den</p>	<p>Keine Änderung im BE.</p>

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
	<p>vorliegenden Richtlinien-Entwurf diese bestehenden Strukturen der Kooperationen und des Trackings nicht zerstört würden. Die Vorgaben der Länder werden vom G-BA respektiert. Hierbei wird die weitere Nutzung vorhandener bzw. die Einrichtung von Tracking-Strukturen nachdrücklich begrüßt.</p>	
<p><b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)</b></p> <p>„den Beschlussentwurf zur Änderung der Kinderrichtlinie (Screening von Neugeborenen zur Früherkennung von SCID) und die hierfür aufgeführten „Tragenden Gründe“ begrüßt die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) außerordentlich.“</p> <p>„Wir sind davon überzeugt, dass die Einführung eines Screenings auf „schwere kombinierte Immundefizienz – SCID“ mittels PCR Detektion von „T-cell receptor excision circles (TREC)“ dazu geeignet ist, Kinder mit SCID unmittelbar nach der Geburt und vor Einsetzen lebensgefährlicher Infektionen zu identifizieren.</p> <p>Damit die Bestätigungsdiagnostik und reibungslose Einleitung der therapeutischen Maßnahmen ohne Zeitverlust erfolgen können, sind unserer Meinung aber zusätzlich Qualitätssicherungsmaßnahmen notwendig. Diese wie auch einige weitere fachlichen Ergänzungen zu Ihrem Beschlussentwurf haben wir im Folgenden zusammengefasst. Die Ausarbeitung dieser Kommentare erfolgte in Zusammenarbeit der DGKJ Screening-Kommission (Sprecher Prof. G.F. Hoffmann, Heidelberg) und der AG Screening der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie – API e.V. (Sprecher Priv.-Doz. C. Speckmann, Freiburg)“</p>	<p>Die Stellungnahme wird dankend zur Kenntnis genommen.</p>	<p>Keine Änderung im BE.</p>

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
<p><b>Bundesärztekammer</b></p> <p>„Mit Blick auf den in den tragenden Gründen geschilderten Umstand, dass das Ausmaß der falsch-negativen und falsch-positiven Screeningergebnisse lediglich grob geschätzt werden kann („Die Datenlage aus den Studien zur diagnostischen Güte reicht nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen; die Anzahl der falsch- und richtig-negativen Befunde ist unklar.“) empfiehlt die Bundesärztekammer, die Ergebnisse der ebenfalls in den tragenden Gründen erwähnten französischen Studie („Eine in Frankreich laufende vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette, in der auch Daten zur Sensitivität und Spezifität erhoben werden sollen, lässt Ergebnisse zur Beantwortung der Nutzenfrage des SCID-Screenings erwarten; Daten werden bis Juni 2018 erhoben.“) weiter zu beobachten und den Beschluss auf eventuellen Anpassungsbedarf, sofern sich dieser aus den neuen Daten ergeben sollte, zeitnah zu prüfen.</p> <p>Wünschenswert wäre dies auch deshalb, weil die im Beschluss vorgesehene zweistufige Abklärungsdiagnostik im Falle positiver Befunde auf „spezialisierte immunologische Einrichtungen“ setzt, ohne diese jedoch näher zu definieren oder – im Sinne einer Bedarfsplanung – deren Versorgungskapazität zu quantifizieren.“</p>	<p>Der G-BA beobachtet die aktuelle Studienlage sowie Screeningmaßnahmen in der EU auf eventuellen Anpassungsbedarf der Richtlinie. Zudem kommt der G-BA im Rahmen der Evaluation seiner Prüfpflicht nach.</p> <p>Für die Ermittlung entsprechender Kriterien für Kliniken und Einrichtungen, die die Abklärungsdiagnostik durchführen, wird auf die Empfehlungen der relevanten Fachgesellschaften verwiesen.</p> <p>Dem G-BA sind derzeit keine relevanten Versorgungsprobleme hinsichtlich der Abklärungsdiagnostik bekannt.</p>	<p>Keine Änderung im BE.</p> <p>Keine Änderung im BE.</p>
<p><b>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)</b></p> <p>„die DGKL begrüßt die Einführung eines Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung von SCID und die Aufnahme dieser neuen Zielkrankheit in Abschnitt I „Erweitertes Neugeborenen-Screening“ der Kinder-Richtlinie und nimmt wie folgt Stellung</p>	<p>Die Stellungnahme wird dankend zur Kenntnis genommen.</p>	<p>Keine Änderung im BE.</p>

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
zur Richtlinie und den tragenden Gründen.“		

## 2. Stellungnahmen zum Beschlussentwurf

I. Die Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. § 13 wird wie folgt geändert:

a) Absatz 1 Satz 1 wird wie folgt gefasst:

„Das nach dieser Richtlinie durchzuführende erweiterte Neugeborenen-Screening dient der Früherkennung von angeborenen Stoffwechseldefekten, endokrinen Störungen und Immundefekten bei Neugeborenen, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden.“

b) Absatz 2 wird wie folgt gefasst:

„Das Screening umfasst ausschließlich die in § 17 als Zielkrankheiten aufgeführten Stoffwechseldefekte, endokrinen Störungen und Immundefekte.“

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
<b>DGKL</b> „Die DGKL begrüßt die Empfehlung des GBA in den tragenden Gründen, das Neugeborenenenscreening vorerst auf die Bestimmung von T cell receptor excision circles (TREC) mit quantitativer oder semiquantitativer PCR zu beschränken.“	Die Stellungnahme wird dankend zur Kenntnis genommen.	Keine Änderung im BE.

2. In § 16 Absatz 2 Satz 3 wird das Wort „Richtlinie“ durch das Wort „Richtlinien“ ersetzt.

3. § 17 wird wie folgt geändert:

a) Dem Absatz 1 wird folgende Nummer angefügt:

„14. Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)“

b) In Absatz 2 Satz 2 werden nach dem Wort „Tandemmassenspektrometrie“ die Wörter „und auf die Zielerkrankung der Nummer 14 wird mittels quantitativer oder semiquantitativer Polymerase Chain Reaction (PCR)“ eingefügt.

c) In Absatz 2 wird folgender Satz angefügt:

„Für das SCID-Screening können als Messmethoden sowohl Testverfahren in Form von CE- zertifizierten Medizinprodukten als auch sogenannte hausinterne Standardprozeduren („In-house SOPs“) zur Anwendung kommen. Die Anwendung von hausinternen Standardprozeduren als Messverfahren setzt voraus, dass dieses einer Qualitätssicherung in Form von Ringversuchen unterliegt.“

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
<p><b>ImmunoIVD AB</b></p> <p>„Wir möchte diese Möglichkeit wahrnehmen und nochmals darauf hinweisen, dass ImmunoIVD AB die Kits für das SCID Screening in zwei verschiedenen Ausführungen anbietet; zu einem ein TREC Kit und zum anderen ein TREC und KREC Kit.</p> <p>Wir verstehen, dass der G-BA kommerziell erhältliche Kits für das SCID Screening empfiehlt, jedoch auch sogenannte „in-house“ Tests. Wir möchten darauf hinweisen, dass unsere Kits hohe Qualitätsstandards erfüllen und verglichen mit „in-house“ Tests oft kostengünstiger sind.“</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der Verwendung entsprechender Produkte wird darauf hingewiesen, dass diese den Vorgaben der Richtlinie entsprechen müssen.</p>	Keine Änderung im BE.
<p><b>DGKL</b></p> <p>„Für das SCID-Screening sollen als Messmethoden sowohl Testverfahren in Form von CE-zertifizierten Medizinprodukten als auch sogenannte hausinterne Standardprozeduren („In-house SOPs“) zur Anwendung kommen. Die DGKL empfiehlt mit Verweis auf die seit 2017 geltenden gesetzlichen Vorgaben der EU-Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVDR) in der Richtlinie grundsätzlich die Verwendung von CE-zertifizierten Medizinprodukten für molekulardiagnostische Methoden zu fordern.</p> <p>Die DGKL empfiehlt die Streichung des Satzes „Die Anwendung von hausinternen Standardprozeduren als Messverfahren setzt voraus, dass dieses einer Qualitätssicherung in Form von Ringversuchen unterliegt.“ Begründung: In der Rili-BÄK Teil B 5 Molekulargenetische und zytogenetische laboratoriumsmedizinische Untersuchungen sind die Qualitätsvorgaben für die interne und externe Qualitätssicherung bereits geregelt. Auszug „Für molekulargenetische Untersuchungen, die nicht in Tabelle</p>	<p>Bei den sogenannten hausinternen Standardprozeduren handelt es sich um entwickelte Laborverfahren, in denen Medizinprodukte zum Einsatz kommen, die der Definition als In-vitro Diagnostikum unterfallen. Insbesondere fallen darunter Reagenzien, Reagenzprodukte, Kalibriermaterial, Kontrollmaterial, Kits, Instrumente, Apparate, Geräte oder Systeme einzeln oder in Verbindung. Die entsprechende Einhaltung der EU-Verordnung sowie der Richtlinien der Bundesärztekammer wird vorausgesetzt.</p>	Keine Änderung im BE.

<p>B 5–1 Spalte 7 gelistet sind, ist die externe Qualitätssicherung durch die Teilnahme an einem Ringversuch, welcher die angewandte Methodik überprüft, zu belegen...“.</p> <p>Die in die Richtlinien aufgenommenen detaillierten Hinweise zu Testverfahren und Qualitätssicherung des SCID Screenings können nach Ansicht der DGKL bei Ergänzung des folgenden Satzes „Das Screening auf die Zielkrankheiten unterliegt vollumfänglich der EU-Verordnung über In-vitro-Diagnostika (IVDR) und den Qualitätsvorgaben der Rili-BÄK.“ in § 17 weggelassen werden.“</p>		
---	--	--

4. In § 22 Absatz 1 Satz 4 sowie in § 22 Absatz 5 Satz 4 werden jeweils nach dem Wort „Endokrinologen“ die Wörter „sowie spezialisierten immunologischen Einrichtungen“ eingefügt.

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
<p><b>DGKL</b></p> <p>„Es ist unklar, nach welchen Kriterien die Laboratorien die Zentren in das Verzeichnis nach § 25 Abs. 3 aufnehmen und dem Einsender nach § 22 Abs. 5 mitteilen sollen. Kriterien für die Definition der spezialisierten immunologischen Einrichtungen mit 24-stündiger Erreichbarkeit müssen definiert werden.“</p>	<p>Für die Ermittlung entsprechender Kriterien für Kliniken und Einrichtungen, die die Abklärungsdiagnostik durchführen, wird auf die Empfehlungen der relevanten Fachgesellschaften verwiesen.</p>	<p>Eine offene Empfehlung wird in die Tragenden Gründe aufgenommen.</p> <p>Keine Änderung im BE.</p>

5. § 24 wird wie folgt geändert:

- a) In Absatz 1 werden nach dem Wort „Tandemmassenspektrometrie“ die Wörter „und der quantitativen oder semi-quantitativen PCR“ eingefügt.
- b) In Absatz 2 Buchstabe b) sowie in Absatz 2 Buchstabe b) 1. und 2. Spiegelstrich werden nach dem Wort „Tandemmassenspektrometriem“ die Wörter „und quantitativen oder semi-quantitativen PCR“ eingefügt.

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
<p><b>DGNS</b></p> <p>„In § 24 Abs. 2 b) Kinder-Richtlinie wird als besondere fachliche Qualifikation des Laborarztes oder der Laborärztin unter dem ersten</p>	<p>In der Regelung sind die Spiegelstriche 1 und 2 mit einem ‚oder‘ verbunden. Es werden nicht beide Bedingungen für die</p>	<p>Keine Änderung im BE.</p>

<p>Spiegelstrich die Erbringung von 20.000 quantitativen oder semiquantitativen PCR Analysen für das Jahr vor Genehmigung gefordert. Dies ist unseres Erachtens nicht erforderlich. Für die fachlich kompetente Durchführung einer PCR wird die regelmäßige Erbringung über 2 Jahre, wie unter dem zweiten Spiegelstrich gefordert, als ausreichend angesehen.“</p>	<p>Erfüllung der Voraussetzung gefordert. Die Spiegelstriche sind alternativ zu verstehen.</p>	
<p><b>DGKL</b>          „In § 24 Abs. 2 b) Kinder-Richtlinie wird als besondere fachliche Qualifikation des Laborarztes oder der Laborärztin die Erbringung von 20.000 quantitativen oder semiquantitativen PCR Analysen für das Jahr vor Genehmigung gefordert. Diese Forderung ist aus Sicht der DGKL nicht nachzuvollziehen, da die Qualität der Leistungserbringung molekular diagnostischer Methoden nicht von der Anzahl durchgeführter Analysen abhängen darf. Für die fachlich kompetente Durchführung einer PCR wird eine regelmäßige Erbringung dieser Leistungen über 2 Jahre als ausreichend angesehen.“</p>	<p>s.o.</p>	<p>Keine Änderung im BE.</p>

6. § 25 wird wie folgt geändert:

- a) In Absatz 1 Satz 1 wird das Wort „untersucher“ durch das Wort „untersuchten“ ersetzt.
- b) In Absatz 3 2. Spiegelstrich werden nach dem Wort „Endokrinologen“ die Wörter „sowie spezialisierten immunologischen Einrichtungen“ eingefügt.

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
<p><b>DGKL</b>          „Es ist unklar, nach welchen Kriterien die Laboratorien die Zentren in das Verzeichnis nach § 25 Abs. 3 aufnehmen und dem Einsender nach § 22 Abs. 5 mitteilen sollen. Kriterien für die Definition der spezialisierten immunologischen Einrichtungen mit 24-stündiger Erreichbarkeit müssen definiert werden.“</p>	<p>Für die Ermittlung entsprechender Kriterien für Kliniken und Einrichtungen, die die Abklärungsdiagnostik durchführen, wird auf die Empfehlungen der relevanten Fachgesellschaften verwiesen.</p>	<p>Eine offene Empfehlung wird in die Tragenden Gründe aufgenommen.          Keine Änderung im BE.</p>

## II. Die Anlage 3 wird wie folgt geändert:

1. In der Überschrift wird das Wort „erweiterten“ durch das Wort „Erweiterten“ ersetzt.
2. Die Überschrift unter der Angabe „ERWEITERTES NEUGEBORENEN-SCREENING“ wird wie folgt gefasst: „Elterninformation zur Früherkennung von **angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon- und Immunsystems** bei Neugeborenen“.
3. In dem Textabschnitt unter der Anrede „Liebe Eltern“ wird Satz 4 wie folgt gefasst: „Unbehandelt können diese Erkrankungen zu schweren Infektionen, Organschäden, körperlicher oder geistiger Behinderung oder sogar zum Tod führen.“
4. In dem Textabschnitt unter der Anrede „Liebe Eltern“ wird in Satz 5 das Wort „erweitertes“ durch das Wort „Erweitertes“ ersetzt.
5. Der Textabschnitt „Warum werden Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt?“ wird wie folgt geändert:
  - a) **Satz 1 wird wie folgt gefasst: „Diese angeborenen Störungen sollen rechtzeitig erkannt werden.“**
  - b) In Satz 4 wird das Wort „Stoffwechseluntersuchung“ durch das Wort „Untersuchung“ ersetzt.

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
<p><b>Gendiagnostik-Kommission (GEKO)</b></p> <p>„In der Elterninformation sollte unter dem Abschnitt „Warum werden Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt?“ folgende Ergänzung erfolgen: „Seltene angeborene Störungen des Stoffwechsels und des Hormon- und Immunsystems sollen rechtzeitig erkannt werden.“</p> <p>Die GEKO befasst sich mit der Kinder-RL, weil es sich um eine genetische Reihenuntersuchung im Sinne des GenDG handelt. Die Information, dass die meisten untersuchten Zielkrankheiten genetisch bedingt sind, fehlte jedoch bisher in der Elterninformation. Die GEKO empfiehlt daher folgende Ergänzung: „Die meisten der untersuchten Erkrankungen sind erblich (genetisch) bedingt. Aus dieser Untersuchung allein lassen sich jedoch in der Regel keine</p>	<p>Der sprachlich und ergänzende Vorschlag wird inhaltlich aufgegriffen.</p> <p>Der Hinweis, dass sich die GEKO mit genetisch bedingte Erkrankungen befasst, wird in der Elterninformation aufgegriffen. Eine entsprechend Änderung wird im Beschlussentwurf umgesetzt.</p> <p>Um die verständliche Darstellung der Elterninformation nicht zu gefährden, wird an der Formulierung „Aus dieser Untersuchung allein lassen sich</p>	<p>Änderung im BE:</p> <p>Die Unterüberschrift wird wie folgt angepasst: „Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Störungen des Stoffwechsels, des Hormon- und des Immunsystems bei Neugeborenen“. Eine Folgeänderung wird im 2. Absatz vorgenommen.</p> <p>Der Satz wird wie folgt angepasst:</p> <p>„Seit dem Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes im Jahr 2010 werden von der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) beim Robert-Koch-Institut neu aufzunehmende Reihenuntersuchungen für genetisch bedingte Erkrankungen bewertet. Für die Reihenuntersuchungen auf Tyrosinämie Typ I und auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID) hat die</p>

Aussagen über familiäre Veranlagungen ableiten.““	keine Aussagen über familiäre Risiken ableiten.“ festgehalten und keine neuen Begrifflichkeiten eingeführt.	GEKO die Einführung der Screenings befürwortet.“
<b>DGNS</b> „Im zweiten Abschnitt „Warum werden Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt?“ fehlt nach Störungen des Stoffwechsels „das Hormonsystem“.“	s.o.	
<b>DGKJ</b> „Unter dem Punkt „Warum werden Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt?“ sollte nach „Stoffwechsel“ noch „Hormon- und Immunsystem“ ergänzt werden.“	s.o.	
<b>DGKL</b> „Im zweiten Abschnitt „Warum werden Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt?“ fehlt nach Störungen des Stoffwechsels „das Hormonsystem“.“	s.o.	

6. In dem Textabschnitt unter der Zwischenüberschrift „Auf welche Krankheiten wird untersucht?“ werden nach den Wörtern „Tyrosinämie Typ I“ ein Komma und die Wörter „Schwere kombinierte Immundefekte (Severe combined Immunodeficiency, SCID)“ eingefügt.
7. Der Textabschnitt „Können diese Krankheiten geheilt werden?“ wird wie folgt geändert:
  - a) Satz 1 wird wie folgt gefasst: „Alle genannten Stoffwechseldefekte, endokrinen Störungen und Immundefekte sind angeboren und können in den meisten Fällen nicht geheilt werden.“

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
<b>DGKJ</b> „Zu Punkt 7: „Alle genannten Stoffwechseldefekte, endokrinen Störungen und Immundefekte können in den meisten Fällen nicht geheilt werden.“ Dies trifft für die neue Zielerkrankung SCID nicht zu. Mit der Stammzelltransplantation steht für SCID eine kurative Therapieoption zur Verfügung. Dies sollte in diesem Textabschnitt berücksichtigt werden.“	Mit der Einfügung von „in den meisten Fällen“ ist diesem Umstand bereits Rechnung getragen worden. Bei der Beschreibung zu SCID als weitere Zielerkrankung ist die kurative Stammzelltherapie aufgeführt.	Keine Änderung im BE.

b) Satz 3 wird wie folgt gefasst: „Die Behandlung besteht z. B. in einer Spezialdiät oder der Einnahme von bestimmten Medikamenten.“

c) In Satz 4 wird das Wort „Stoffwechselspezialisten“ durch das Wort „Spezialisten“ ersetzt.

8. Nach der Unterschriftenzeile „Datum, Unterschrift aufklärende Person“ wird folgender Satz eingefügt:

„Seit dem Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes im Jahr 2010 werden von der Gendiagnostik-Kommission (Geko) beim Robert-Koch-Institut neu aufzunehmende Reihenuntersuchungen bewertet. Für die Reihenuntersuchungen auf Tyrosinämie Typ I und auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID) hat die Geko die Einführung der Screenings befürwortet.“

9. In den Erläuterungen der Erkrankungen nach der Unterschriftenzeile „Datum, Unterschrift aufklärende Person“ wird nach den Ausführungen „Tyrosinämie Typ I Defekt im Stoffwechsel der Aminosäure Tyrosin: Bildung schädlicher Stoffwechselprodukte kann zu schwerwiegenden Schädigungen von Leber, Niere, Gehirn und/oder Nerven führen. Behandlung durch Spezialdiät in Kombination mit medikamentöser Behandlung mit Nitisinon (Häufigkeit ca. 1/135.000 Neugeborene).“ folgende Angabe eingefügt:

„Schwere kombinierte Immundefekte (SCID):

Völliges Fehlen einer Immunabwehr: bereits im Säuglingsalter hohe Infektanfälligkeit gepaart mit Infektionskomplikationen. Strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen. Therapie mit Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, Enzymersatztherapie ~~nur bei Adenosinadesaminase-Mangel oder Purinnukleosid-Phosphorylase-Mangel möglich~~. Verzicht auf Stillen, Lebendimpfungen oder Transfusion unbehandelter Blutprodukte. Unbehandelt versterben die meisten betroffenen Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren. Häufigkeit 1/32.500 Neugeborene“

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme	vorgenommene Anpassung
<b>Gendiagnostik-Kommission (Geko)</b> „Nach § 9 Abs. 2 Nr. 1 GenDG muss auch über alle mit dem verwendeten Untersuchungsmittel erzielbaren medizinisch relevanten Ergebnisse	Die Information der Eltern in Bezug auf mögliche Nebenbefunde ist Bestandteil der	Keine Änderung im BE.

<p>aufgeklärt werden. Daher sollten bei der neu aufgenommenen Zielerkrankung SCID in der Krankheitsbeschreibung Hinweise zu möglichen Nebenbefunden eingefügt werden:</p> <p>„Auffällige Ergebnisse beim SCID-Screening können auch Hinweise auf andere genetisch und nicht genetisch bedingte Erkrankungen geben. Auch davon betroffene Kinder können von einer Therapie profitieren.“</p> <p>Wir regen an, dass solche relevanten Informationen auch bei anderen Erkrankungen ergänzt werden.</p> <p>Die GEKO regt an, die Beschreibung zu SCID zu überarbeiten, weil der Text schwer verständlich ist.</p> <p>Diese Hinweise stellen noch nicht die Stellungnahme der GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG dar.“</p>	<p>ärztlichen Aufklärung. Der G-BA setzt die gesetzlich vorgeschriebene Umsetzung voraus. Um die verständliche Darstellung der Elterninformation nicht zu gefährden, wird auf eine Ergänzung verzichtet.</p> <p>Die Anregung zur sprachlichen Anpassung ist nachvollziehbar. Zu Gunsten einer einheitlichen Darstellung im Vergleich zu dem bestehenden Sprachductus wird keine Änderung vorgenommen.</p>	
<p><b>DGNS</b></p> <p>„Die Krankheitsbeschreibung von SCID ist in dieser Form sehr schwer verständlich. Hier wird eine Überarbeitung angeregt.“</p>	<p>Siehe Stellungnahme DGKJ im weiteren Verlauf.</p>	
<p><b>DGKJ</b></p> <p>„Die Ausführungen auf S. 10 und 11 in der Elterninformation zu SCID sind für den medizinischen Laien missverständlich und teilweise auch falsch (so ist bspw. eine Enzyersatztherapie nur für den Adenosindeaminase-Mangel, aber nicht für den Purinnukleosid-Phosphorylase-Mangel möglich). Wir empfehlen folgende alternative Formulierung für diesen Absatz:</p> <p>SCID (schwere kombinierte Immundefekte) sind angeborene Erkrankungen des Abwehrsystems (Häufigkeit 1:32.500). Unbehandelt versterben die meisten Kinder in den ersten zwei Lebensjahren an einer Infektion. Bei Diagnosestellung können vorbeugende Maßnahmen (u.a. Antibiotika, Immunglobulininfusionen) erste schwere Infektionen verhindern oder</p>	<p>Die inhaltlichen Anpassungen aus dieser Stellungnahme zum Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen (im Weiteren) werden aufgegriffen.</p>	<p>Änderung im BE:</p> <p>Der Passus wird angepasst.</p> <p>Die Worte ‚nur bei Adenosindeaminase-Mangel, aber nicht für den Purinnukleosid-Phosphorylase-Mangel möglich‘ werden gestrichen sowie das Wort ‚Stillen‘ eingefügt.</p>

verzögern. Bei früher Diagnose ist eine Heilung der meisten SCID Erkrankungen durch eine hämatopoetische Stammzelltransplantation („Knochenmarktransplantation“) möglich.“		
<b>DGKL</b> „Die Krankheitsbeschreibung von SCID ist in dieser Form sehr schwer verständlich. Hier wird eine Überarbeitung angeregt.“	s.o.	

- III. Die Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) nach Abschnitt I. sowie die Anlage nach Abschnitt II. dieses Beschlusses treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft. Die Änderungen der Abschnitte I und II dieses Beschlusses sind erst nach Ablauf von sechs Monaten ab ihrem Inkrafttreten anzuwenden.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

### 3. Nicht zum Beschlussentwurf gehörende Hinweis der Stellungnehmer

Stellungnehmer	Würdigung der Stellungnahme
<p><b>DGNS</b></p> <p>„§ 27 Laborleistungen: Mustervordrucke nach Anlage 4 (§27 ab. 1) sind nicht mehr gebräuchlich.“</p> <p>„§ 28 Anpassung: Hier wird eine Überprüfung des Erfolges des Neugeborenen-Screenings nach spätestens 2 Jahren gefordert. Nach einem Zeitraum von 2 Jahren wird für eine Erkrankung mit einer erwarteten Prävalenz von 1 auf 32.500 Neugeborene keine ausreichende Datengrundlage vorhanden sein. Allerdings sollte ein Populations-Screening einer gründlichen Überprüfung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität unterliegen. Für das Screening auf SCID wird aus fachlicher Sicht eine Evaluation nach 5 Jahren empfohlen. Um eine aussagekräftige Evaluation zu ermöglichen, halten wir es für wichtig, die hierfür zu dokumentierenden Parameter bereits bei Einführung des Screenings festzulegen. Neben den in § 26 Abs. 4 genannten Parametern sind dies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ die eingesetzte Methodik incl. der verwendeten Grenzwerte (ggf. incl. Anpassungen),</li> <li>○ die Anzahl der falsch und richtig positiven Screeningbefunde stratifiziert nach Schwangerschaftswoche und Alter bei Blutabnahme,</li> <li>○ die Prävalenz von SCID und atypischen SCID-Erkrankungen mit Differenzierung in schwere oder nicht behandlungsbedürftige Krankheitsformen (Phänotyp),</li> <li>○ Erfassung der im Screening nicht entdeckten Kinder mit SCID,</li> <li>○ Zeitpunkt und Ort der weiteren Diagnostik (endgültige Abklärung in Stufe 1 bzw. Stufe 2 Zentrum), sowie Anzahl der Kinder, von denen keine Daten zur Abklärung der positiven Screeningbefunde vorliegen (lost to follow-up). Hierzu ist eine Rückmeldung der Ergebnisse der Konfirmationsdiagnostik an die Labore bzw. Screeningzentren unerlässlich.</li> </ul> <p>Das gleiche gilt für die anderen Zielkrankheiten des ENS.“</p>	<p>Auf Grundlage der Evaluationsergebnisse der ersten 5 Jahre wird der G-BA den Anpassungsbedarf des Screenings prüfen.</p>
<p><b>DGKJ</b></p> <p>„Anmerkungen zum Dokument „Auszüge aus der Kinder-Richtlinie Abschnitt C“ §28 Abs.1: Wir empfehlen hier dringend, eine Evaluation des SCID Screenings nach 3-5 Jahren vorzusehen. Die in §26 Abs. 4 geforderten Laborberichte allein</p>	<p>s.o.</p>

<p>erlauben keine umfassende Beurteilung der Prozessqualität und keine aussagekräftige Evaluation zur Effektivität des Screenings.“</p>	
<p><b>DGKL</b></p> <p>„§ 27 Laborleistungen</p> <p>Mustervordrucke nach Anlage 4 (§27 ab. 1) sind nicht mehr gebräuchlich.“</p> <p><b>§ 28 Anpassung</b></p> <p>Eine Überprüfung des Erfolges des Neugeborenen-Screenings ist nach spätestens 2 Jahren gefordert. Bei einer erwarteten Prävalenz von 1 auf 32.500 Neugeborene ist nach diesem Zeitraum keine ausreichende Datengrundlage zu erwarten. Für das Screening auf SCID wird aus fachlicher Sicht eine Evaluation nach 5 Jahren für eine Überprüfung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität wünschenswert. Um eine aussagekräftige Evaluation zu ermöglichen, halten wir es für wichtig, die hierfür zu dokumentierenden Parameter bereits bei Einführung des Screenings festzulegen. Neben den in § 26 Abs. 4 genannten Parametern sind dies:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die eingesetzte Methodik incl. der verwendeten Grenzwerte (ggf. incl. Anpassungen),</li> <li>• die Anzahl der falsch und richtig positiven Screeningbefunde stratifiziert nach Schwangerschaftswoche und Alter bei Blutabnahme,</li> <li>• die Prävalenz von SCID und atypischen SCID-Erkrankungen mit Differenzierung in schwere oder nicht behandlungsbedürftige Krankheitsformen (Phänotyp),</li> <li>• Erfassung der im Screening nicht entdeckten Kinder mit SCID</li> <li>• Zeitpunkt und Ort der weiteren Diagnostik (endgültige Abklärung in Stufe 1 bzw. Stufe 2 Zentrum), sowie Anzahl der Kinder, von denen keine Daten zur Abklärung der positiven Screeningbefunde vorliegen. Hierzu ist eine Rückmeldung der Ergebnisse der Konfirmationsdiagnostik an die Laboratorien bzw. Screeningzentren unerlässlich.“</li> </ul> <p>Die gleiche Vorgehensweise wird für die anderen Zielkrankheiten des Erweiterten Neugeborenen Screenings empfohlen.“</p>	<p>S.O.</p>

## **4. Hinweise der Stellungnehmer zu den Inhalten der Tragenden Gründe**

Der G-BA hat sich mit den Hinweisen zu den Inhalten der Tragenden Gründe befasst und Änderungen in diesem Dokument vorgenommen. Diese beziehen sich insbesondere auf den abgebildeten Screening-Algorithmus. Hier sind die modellhaften Zahlenwerte angepasst worden. Zusätzlich wird auf den Qualitätsmarker  $\beta$ -Actin hingewiesen sowie eine Klarstellung des Zweit-Screenings bei Frühgeborenen vorgenommen. Die Darstellung der Zusatzbefunde wurde überarbeitet. Es wird auf die Würdigungen der Stellungnahmen zum Beschlussentwurf und die darin vorgenommenen Änderungen verwiesen.

Im Weiteren ist ein Auszug der Tragenden Gründe zum Beschlussentwurf mit den entsprechenden Hinweisen der Stellungnehmer abgebildet.

### **1. Rechtsgrundlage**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit § 25 Absatz 3 und § 26 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit 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 G-BA überprüft derzeit den Antrag des GKV-SV vom 26. November 2014 auf Bewertung eines Screenings auf schwere angeborene Immundefekte („SCID-Screening“) bei Neugeborenen gemäß § 135 Absatz 1 SGB V in Verbindung mit § 26 SGB V.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

#### **2.1 Medizinischer Hintergrund<sup>1</sup>**

Der schwere kombinierte Immundefekt (Severe combined Immunodeficiency, SCID) beschreibt eine Gruppe genetischer Erkrankungen, die durch ein vollständiges Fehlen der Immunabwehr charakterisiert sind. Wie viele Kinder in Deutschland mit SCID geboren werden, ist nicht bekannt. Statistiken der gesetzlichen Krankenversicherung berichten für 2013 von 21 Fällen bei unter einjährigen Kindern. Hierzu passen Daten aus USA und Großbritannien, mit denen eine Inzidenz von 1:30 000 bis 58 000 errechnet wurde.

Die Störung der Immunfunktionen resultiert aus einer Hemmung der Entwicklung von für die Abwehr von Infektionen erforderlichen T-Lymphozyten (T-Zellen), je nach zugrundeliegendem genetischen Defekt begleitet von einem Fehlen auch der B-Lymphozyten (B-Zellen) sowie der NK-Lymphozyten (NK-Zellen). International erfolgt die Einteilung nach Immunphänotyp in die Gruppen T-B+ und T-B-. In der ICD-10 sind unter der Gruppe der SCID retikuläre Dysgenese und Adenosindeaminase (ADA)-Mangel (beide T-B-) als eigene Ziffern angeführt. Eine weitere Gruppe bildet hier der Purinnucleosidphosphorylase (PNP)-Mangel (T-Bvariabel). Andere Einteilungen folgen pathogenetischen Kriterien, also nach zugrundeliegendem Gendefekt.

---

<sup>1</sup> In Anlehnung an den Abschlussbericht vom IQWiG S15-02 Stand: 16.11.2016, Kapitel 1 zitiert

Die klinische Manifestation ist von der Erregerexposition abhängig. Kinder mit SCID weisen aufgrund der fehlenden Immunabwehr bereits im Säuglingsalter eine pathologische Infektanfälligkeit sowie Infektionskomplikationen mit hoher Neigung zu opportunistischen und rekurrierenden Infektionen auf. Lebendimpfungen sind bei diesen Kindern kontraindiziert. Unbehandelt versterben die meisten Kinder mit SCID innerhalb von ein bis zwei Jahren.

Etablierte kurative Therapie ist die allogene Knochenmark- oder Stammzelltransplantation zur Rekonstitution einer intakten Immunfunktion. Bereits vor Einleitung einer kurativen Therapie müssen die Kinder durch präventive und unterstützende Maßnahmen stabilisiert werden; hierzu zählen strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen, die Prophylaxe opportunistischer Infektionen sowie weitere Maßnahmen wie die Supplementation von Immunglobulinen, die Bestrahlung von Bluttransfusionen oder der Verzicht auf Lebendimpfungen.

In Deutschland werden Neugeborene entsprechend dem Erweiterten Neugeborenen-Screening der Kinder-Richtlinie des G-BA auf die dort genannten Zielkrankheiten untersucht. Dazu wird im Alter von 48 bis 72 Lebensstunden Filterkartenblut gewonnen. Diese Blutprobe könnte ebenfalls zur Bestimmung der T- bzw. T- und B-Zell-Defizienz verwendet werden. Mittels Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) könnten hieraus T-Cell Receptor Excision Circles (TREC) und bei Bestimmung der B-Zell-Defizienz Kappa-deleting Recombination Excision Circles (KREC) quantifiziert werden. TREC und KREC sind kleine ringförmige DNA-Fragmente, die bei der Biosynthese des T- beziehungsweise B-Zell-Rezeptors als Abfallprodukte entstehen und deren Anzahl im Blut mit der Zahl frisch entstehender naiver T- bzw. B-Zellen korreliert. Darüber hinaus ist es möglich, für den methodischen Erfolg der Messung von TREC- und KREC-Kopien Beta-Actin als Kontrollmarker zu quantifizieren.

Grundsätzlich erlaubt das Screening auf SCID - mit der TREC-Labordiagnostik - auch die Identifizierung von Neugeborenen mit anderen Immundefizienzen als SCID.

## Stellungnehmer

### DGKJ

„Anmerkungen zum Dokument „Tragende Gründe zum Beschlussentwurf“:

Auf S.4 schreiben Sie im 2. Absatz:

„Grundsätzlich erlaubt das Screening auf SCID - mit der TREC-Labordiagnostik - auch die Identifizierung von Neugeborenen mit anderen Immundefizienzen als SCID.“ - Hier und an anderen Stellen im Dokument sollte hervorgehoben werden, dass es sich dabei nur um solche Immundefizienzen handelt, die sich analog zu SCID ebenfalls mit einer schweren angeborenen (lebensbedrohlichen) T-Zell-Defizienz präsentieren. Dies ist wichtig anzumerken, da 1) eine Vielzahl anderer Immundefekte nicht erkannt wird (es sollte nicht der Eindruck entstehen, dass der TREC-Test ein globales Immundefekt-Screening darstellt) und 2) auch identifizierte Kinder mit anderen angeborenen schweren T-Zell-Lymphopenien von einer frühen Identifikation per Screening profitieren können. Wir hatten hierauf bereits ausführlich im Fragebogen des Unterausschusses Methodenbewertung vom 05.04.2017 sowie in der Expertenanhörung vor dem Ausschuss am 14.07.2017 hingewiesen (s. auch S. 141-142 in den Anhängen des Dokuments).

Zu den anderen Ursachen einer schweren T-Zell-Lymphopenie wie bspw. einige wenige Patienten mit 22q11 Mikrodeletion oder Trisomie 21 (die Sie z.T. auch auf S. 9 Absatz 2 erwähnen) muss ergänzend erwähnt werden, dass es sich jeweils nur um einen sehr kleinen Teil der Patienten mit diesen Erkrankungen handelt. Die meisten Patienten mit Trisomie 21 bspw. zeigen keine schwere T-Zell-Lymphopenie und werden folglich auch nicht fälschlicherweise durch ein TREC-Screening identifiziert.“

Ziel eines Neugeborenen Screenings auf SCID ist die Identifikation von betroffenen Kindern vor der ersten Infektion und die frühzeitige Einleitung einer idealerweise kurativen Therapie.

## 2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung des IQWiG

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen Screenings auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) in Kombination mit einer kurativen Therapie (allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation) im Vergleich zu keinem SCID-Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

## 2.3 Nutzenbewertung durch das IQWiG<sup>2</sup>

In die Nutzenbewertung wurden vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette eingeschlossen. Für den Fall, dass solche Studien nicht oder in nicht ausreichender Qualität vorliegen sollten, war eine Bewertung vergleichender Interventionsstudien zum Therapiebeginn sowie von Studien zur diagnostischen Güte einzelner Bausteine der Screeningkette vorgesehen (Linked Evidence).

### Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung anhand vergleichender Interventionsstudien der Screeningkette bildeten Neugeborene. Die Prüflintervention bildete das SCID-Screening bei Neugeborenen unter Verwendung von Filterpapierkarten. Als Vergleichsintervention galt die Neugeborenenversorgung ohne SCID-Screening.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),

Morbidität (z. B. Infektionen oder Organschäden, Transplantationen),

Krankenhausaufenthalte (insbesondere auch solche in Umkehrisolierung),

Entwicklungsstörungen (z. B. Störungen der kognitiven, psychosozialen, emotionalen, grob- und feinmotorischen Entwicklung),

unerwünschte Ereignisse,

gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes (gemessen z. B. durch Proxy Rating).

Es sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Sofern die auf RCTs basierende Datenlage zur Nutzenbewertung nicht ausreichte, wurden auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

### Vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn

Es wurde der Nutzen eines früheren gegenüber dem eines späteren Therapiebeginns erfasst. Eingeschlossen wurden vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn. Die Zielpopulation bildeten Neugeborene mit SCID, deren Diagnosestellung übertragbar sein

musste auf die einer Screeningsituation. Als Vergleichsintervention galt ein späterer Therapiebeginn. Es wurden die oben unter „Vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette“ genannten patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Neben RCTs wurden vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

### Studien zur diagnostischen Güte

In die Bewertung wurden Studien mit Neugeborenen eingeschlossen. Der Indextest war die Testung auf SCID unter Verwendung von Filterpapierkarten. Den Referenztest bildeten die Lymphozytenphänotypisierung bzw. Enzymbestimmung und / oder die genetische Analyse sowie, bei unauffälligem Befund, zusätzlich die Nachbeobachtung. Eingeschlossen wurden Studien, aus denen personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte im Hinblick auf die Entdeckung von SCID ableitbar waren.

### **2.3.1 Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts<sup>3</sup>**

Der schwere kombinierte Immundefekt ist eine seltene und schwere Erkrankung. Die Methodik zur Bewertung des Nutzens eines Screenings auf SCID wurde daher durch die Möglichkeit der Nutzenbewertung auch mittels Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette und durch den Einschluss von Studien niedriger Evidenzstufen weit gefasst.

Im Ergebnis kommt dann das IQWiG zu dem Fazit, dass das Neugeborenencreening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) in Kombination mit einer infektionsprophylaktischen Therapie, die in eine kurative Therapie mündet, einen Anhaltspunkt für einen Nutzen zeigt. Zu dieser Einschätzung kommt das IQWiG aufgrund folgender Erkenntnisse:

Angesichts der Tatsache, dass seit 2008 sukzessive in 39 Bundesstaaten in den USA ein SCID-Screening in die Neugeborenenversorgung implementiert wurde (Stand Juni 2016) und parallel Register mit SCID-Fällen geführt werden, war zu erwarten, dass Ergebnisse des SCID-Screenings entweder mit Daten aus nicht screenenden Bundesstaaten oder auch historisch verglichen werden. Hierzu konnte eine vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette identifiziert werden. Die Studie verglich zwischen Behandlungszentren, die in US-amerikanischen Bundesstaaten mit oder ohne SCID-Screening liegen. Die Ergebnisse der Studie sind allerdings nicht interpretierbar, da der Gruppenunterschied in den berichteten Endpunkten nicht auf einen Zeitraum bezogen werden kann und damit ist die Vergleichbarkeit der Nachbeobachtungsdauer in den Gruppen unklar. Ferner können die Ergebnisse für die berichteten Endpunkte (abgesehen von der Mortalität) nicht eindeutig den Gruppen - Screening vs. kein Screening - zugeordnet werden.

Zur Nutzenbewertung wurden daher die einzelnen Bausteine der Screeningkette bewertet (Linked-Evidence-Ansatz).

Als vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn wurden drei Studien eingeschlossen. Zwei der eingeschlossenen Studien zum Vergleich zwischen früherem und späterem Behandlungsbeginn verglichen die Therapieergebnisse jeweils zwischen einem Neugeborenen mit positiver SCID-Familienanamnese und dem älteren Verwandten, bei dem kein SCID-Verdacht bestand und SCID daher erst nach Symptomeintritt diagnostiziert wurde. Bei einer weiteren Studie bestand die Interventionsgruppe ebenfalls aus aufgrund positiver Familienhistorie asymptomatisch identifizierten Kindern. Auch wenn das Testen auf SCID bei

---

3 Abschlussbericht IQWiG S15-02 Version 1 Stand: 16.11.2016 – Kapitel 5 –

familiär bekanntem SCID-Risiko kein SCID-Screening darstellt, können die Studienergebnisse dennoch als übertragbar auf die Screeningsituation gelten, weil mehrfach in einer Familie auftretende SCID-Fälle sich in Bezug auf den Schweregrad, den Verlauf und die Therapie offenbar nicht von einzeln (oder erstmalig) auftretenden SCID-Fällen unterscheiden. Als Zweites muss darauf hingewiesen werden, dass 1 Studie einen Nutzen eines früheren Behandlungsbeginns (infektionsprophylaktische Therapie) anzeigt, dass dies aber nicht bedeutet, dass SCID-Patienten von einer möglichst frühen kurativen Therapie (in der Regel Knochenmark- oder Stammzelltransplantation) profitieren. Die Frage nach dem optimalen Transplantationszeitpunkt und der Notwendigkeit einer Chemotherapie bei Neugeborenen mit SCID wird derzeit kontrovers diskutiert.

Dass für die frühzeitige Infektionsprophylaxe sofort nach einer SCID-Diagnose zur Vermeidung schwerer oder gar tödlicher Infektionen lediglich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet werden konnte, liegt an den Unklarheiten der ausschlaggebenden Studie Brown 2011. Neben dem nicht randomisierten Design sind weitere methodische Probleme der Studie zu bedenken, nämlich die möglicherweise erhebliche zeitliche Nichtparallelität der Gruppen, die fehlenden Angaben zum Transplantationszeitpunkt und die unklare Dauer der Nachbeobachtung.

Die Datenlage aus den Studien zur diagnostischen Güte reicht nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen; die Anzahl der falsch- und richtig-negativen Befunde ist unklar.

Die aus den eingeschlossenen Studien ermittelten positiven-prädiktiven Wert (PPV) weisen eine maximale Spannweite auf, wobei für den deutschen Versorgungskontext davon auszugehen ist, dass in Anlehnung an die mit Abstand größte Studie Kwan 2013 mit dem Screening ein PPV im Bereich zwischen 4 % und 13 % zu erwarten ist.

Die eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte beschränken sich mit 1 Ausnahme auf einen SCID-Test mittels TREC-Quantifizierung. Die Studie zum kombinierten Test auf TREC und KREC zeigt mangels richtig-positiver Testergebnisse einen PPV von 0. Eine weitere Studie zu dem kombinierten Test, die durch einen der Autoren unaufgefordert überlassen wurde, wurde nicht eingeschlossen, weil dies einer systematischen, nicht selektiven Informationsbeschaffung widersprochen hätte. Die Autoren berichten von 3 Neugeborenen mit SCID, die in einem kombinierten TREC- und KREC-Screening von knapp 60 000 Neugeborenen identifiziert worden waren. Sie berichten weiter von 61 Fällen, in denen sich der SCID-Verdacht nach positivem Testergebnis nicht bestätigt hatte. Die Ergebnisse dieser noch nicht veröffentlichten Studie liegen im Rahmen der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte. Ergebnisse weiterer Studien zum kombinierten TREC- und KREC-Test sind zu erwarten.

Eine Gegenüberstellung der gesundheitsbezogenen Konsequenzen von falsch-positiven, richtig-positiven, falsch-negativen sowie richtig-negativen Befunden war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Falsch-positive Screeningbefunde, die grob geschätzt auf Basis der vorhandenen Daten mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 1:10 [4] zu erwarten sind, können (psychische) Belastungen der Eltern für den Zeitraum bis zur Abklärung durch Vollblutanalysen und eine genetische Analyse auslösen. Die Vor- und Nachteile einer früheren Behandlung von Kindern mit anderen Pathologien als SCID, die durch das SCID-Screening identifiziert wurden, können auf Basis der eingeschlossenen Studien nicht beurteilt werden.

---

4 Bei der Angabe 1:10 handelt es sich um eine grobe Schätzung, dass es auf einen richtig-positiven Befund 10 falsch-positive Befunde geben wird. Diese Angabe rekurriert auf den PPV, der zwischen 4 % und 13 % liegt. Vgl. insbesondere die Studien Kwan 2013 und Chien 2015.

Schädliche Folgen falsch-negativer Testergebnisse sind dann denkbar, wenn Eltern oder medizinisches Personal bei anderweitigen Anzeichen für SCID diesem Verdacht wegen des unauffälligen Testergebnisses nicht mithilfe weiterer abklärender Diagnostik nachgehen. Bei falsch-negativem Untersuchungsergebnis wäre es mithin möglich, dass notwendige medizinische Interventionen verzögert werden. Allerdings sollte von dieser Konstellation in der Praxis nicht auszugehen sein. Weil ein negatives Testergebnis Neugeborene nicht von den übrigen Untersuchungen nach bisherigem diagnostischem Standard ausschließt, sollten Neugeborene mit falsch-negativem Ergebnis aus einem SCID-Screening keinen Schaden zu erwarten haben im Vergleich zu einer Diagnosestrategie ohne SCID-Screening.

Insgesamt ist im deutschen Versorgungskontext bei Zugrundelegung der vorhandenen Daten zur Prävalenz davon auszugehen, dass ein SCID-Screening aller Neugeborenen mittels TREC aus Filterkartenblut bei jährlich 700 000 Geburten bestenfalls alle etwa 20 bis 30 [5] erkrankten Neugeborenen identifizieren könnte, von denen etwa ein Drittel (geschätzt mit sehr großer Unsicherheit) durch einen früheren Behandlungsbeginn zusätzlich vor dem Tod bewahrt werden könnte.

### **2.3.2 Fazit des IQWiG-Abschlussberichts<sup>6</sup>**

Das Neugeborenencreening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) in Kombination mit einer infektionsprophylaktischen Therapie, die in eine kurative Therapie mündet, zeigt einen Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Für den Endpunkt Mortalität wird ein dramatischer Effekt zugunsten eines früheren versus einen späteren Beginn einer infektionsprophylaktischen Therapie beschrieben. Die Datenlage aus den Studien zur diagnostischen Güte reichte nicht aus, um die Sensitivität und Spezifität zu berechnen. Der positive prädiktive Wert (PPV) für ein SCID-Screening durch die Bestimmung von TREC aus Filterkartenblut zeigt, dass der Test auf SCID grundsätzlich geeignet ist, Kinder mit SCID zu identifizieren. Unklar ist, wie viele Kinder nicht gefunden werden.

Diese Ergebnisse stützen sich auf 3 nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn sowie 5 Studien zur diagnostischen Güte, die mittels Linked-Evidence-Ansatz zusammengeführt wurden. Sämtliche Studien weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

### **2.3.3 Bewertung der Ergebnisse zur Nutzenbewertung aus dem IQWiG-Abschlussberichts durch den G-BA**

Schwere kombinierte Immundefekte sind seltene genetische Erkrankungen, die durch ein völliges Fehlen der Immunabwehr charakterisiert sind. Unbehandelt versterben die meisten Kinder mit SCID innerhalb von ein bis zwei Jahren. Ohne ein Screening wird SCID bei Kindern ohne eine auffällige Familienanamnese erst symptomatisch durch pathologische Infektanfälligkeit und Infektionskomplikationen entdeckt. Mit der allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation gibt es für erkrankte Kinder eine etablierte kurative Therapie zur Rekonstitution einer intakten Immunfunktion. Zum Zeitpunkt der Knochenmark- oder Stammzelltransplantation sollten jedoch möglichst noch keine Infektionen vorliegen. Daher ist

---

5 Bei der Angabe von 1/3 handelt es sich um eine grobe Schätzung. Diese Angabe bezieht sich auf eine gemittelte absolute Risikoreduktion: Bei Brown et al. 2011 liegt die ARR bei 50 % (60 % vs. 10 %) und bei Myers et al. 2002 liegt es bei 21 % (26 % vs. 5 %).

6 Abschlussbericht IQWiG S15-02 Stand: 16.11.2016

es wichtig, dass der Immundefekt möglichst früh diagnostiziert und die Kinder bis zur Stammzelltransplantation durch präventive und supportive Maßnahmen stabilisiert werden; hierzu zählen strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen, sofortiges Abstillen, Prophylaxe opportunistischer Infektionen sowie weitere Maßnahmen wie die Supplementation von Immunglobulinen, Bestrahlung von Bluttransfusionen oder der Verzicht auf Lebendimpfungen.

Die Bewertung von Therapiestudien zum Vergleich früher versus später Therapiebeginn zeigt, dass bei einem frühen Therapiebeginn weniger Infektionen auftreten und die Sterblichkeit deutlich geringer ist. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus der Studie Brown 2011 zeigen mit 10 % zu 60 % einen dramatischen Effekt zugunsten des früheren Therapiebeginns im Sinne eines früheren Behandlungsbeginns mit Infektionsprophylaxe im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn. Noch deutlicher ist der Effekt beim Vergleich der Mortalität zum Zeitpunkt vor der Transplantation mit 1,8 % in der Interventions- im Vergleich zu 35 % in der Vergleichsgruppe. Für den Zeitpunkt nach der Transplantation zeigen die Ergebnisse mit 8,5 % in der Interventions- und 39 % in der Vergleichsgruppe auch einen deutlichen Vorteil. Bei Einführung eines SCID-Screenings in Deutschland kann daher erwartet werden, dass im Vergleich zu einer Versorgung ohne Screening etwa ein Drittel der Kinder mit SCID durch einen früheren Behandlungsbeginn zusätzlich vor dem Tod bewahrt werden könnten.

In den USA wird im Rahmen des Neugeborenen-Screenings bereits seit 2010 auf SCID gescreent. Charakteristisch für SCID ist eine T-Zell-Lymphopenie. Mit der Bestimmung von TREC aus dem Filterkartenblut des Neugeborenen kann eine T-Zell-Lymphopenie zuverlässig nachgewiesen werden. Derzeit wird in Studien untersucht, ob durch eine zusätzliche Bestimmung von Kappa-deleting Recombination Excision Circles (KREC) das SCID-Screening verbessert werden kann. Der KREC-basierte Test bestimmt die Anzahl der B-Zellen. Mit einem zusätzlichen KREC-basierten Test könnten seltene SCID-Varianten identifiziert werden, bei denen zum Screeningzeitpunkt eine B-Zell-Lymphopenie aber noch keine T-Zell-Lymphopenie (z. B. „delayed onset“ ADA-, PNP-Mangel) vorliegt. Allerdings werden mit einem KREC-basierten Test auch andere primäre Immundefekte (z. B. X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie (XLA)) erfasst.

Der IQWiG-Abschlussbericht kommt zu dem Fazit, dass die Datenlage aus den Studien zur diagnostischen Güte nicht ausreicht, um die Sensitivität und Spezifität der Tests zu berechnen. Der positive prädiktive Wert (PPV) für ein SCID-Screening durch die Bestimmung von TREC's aus Filterkartenblut zeigt jedoch, dass der Test auf SCID grundsätzlich geeignet ist, Kinder mit SCID zu identifizieren. Unklar ist, wie viele Kinder nicht gefunden werden. In den Studien erfolgte keine systematische Nachuntersuchung oder -verfolgung der unauffällig getesteten Kinder, so dass es keine Daten zur Anzahl falsch-negativer Ergebnisse gibt. Wie im IQWiG-Bericht ausgeführt wird, sollten Neugeborene mit falsch-negativem Ergebnis aus einem SCID-Screening keinen Schaden zu erwarten haben im Vergleich zu einer Diagnosestrategie ohne SCID-Screening, weil ein negatives Testergebnis Neugeborene nicht von den übrigen Untersuchungen nach bisherigem diagnostischem Standard (z. B. regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen oder weitere Abklärung bei Infekten) ausschließt.

Mit einem TREC-basierten Test wird die für SCID charakteristische T-Zell-Lymphopenie erfasst. Bei Neugeborenen kann eine T-Zell-Lymphopenie auch andere Ursachen haben, beispielsweise **einzelne Patienten mit anderen** Erkrankungen (z. B. 22q11 Mikrodeletionssyndrom, Trisomie 21, Ataxia telangiectatica) oder Frühgeburtlichkeit. Diese Kinder werden daher bei einem SCID-Screening ebenfalls auffällige Testergebnisse zeigen. Da diese Kinder nicht an SCID erkrankt sind, werden diese Screeningbefunde als falsch-positive Befunde gewertet, auch wenn sich die Werte bei Frühgeborenen mit zunehmenden

Alter wieder normalisieren oder andere behandlungsbedürftige Erkrankungen frühzeitig festgestellt werden. Die Vor- und Nachteile einer früheren Behandlung von Kindern mit anderen Erkrankungen als SCID, können auf Basis der eingeschlossenen Studien nicht beurteilt werden. Das IQWiG geht auf Basis der vorhandenen Daten davon aus, dass grob geschätzt mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 1:10 falsch-positive Screeningbefunde zu erwarten sind. Unter der Annahme, dass pro Jahr ca. 30 Kinder mit SCID durch das Screening entdeckt werden, wären ca. 300 falsch-positive Screeningbefunde abzuklären. Mit einer klinischen Untersuchung und einer weiteren Blutabnahme ist eine schnelle und für das Kind wenig belastende Abklärung der positiven Screeningbefunde möglich.

Nur eine der eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte untersuchte einen kombinierten Test auf TREC und KREC. Diese Studie ist allerdings nicht geeignet, um die Vor- und Nachteile eines Screenings mit einem kombinierten Test auf TREC und KREC abschätzen zu können, da in dieser Studie kein Kind mit SCID detektiert wurde. Im IQWiG-Abschlussbericht wird darauf hingewiesen, dass weitere Studien zum kombinierten Test auf TREC und KREC erwartet werden.

Die Nutzenbewertung zeigt einen deutlichen Vorteil einer frühen Therapie bei Kindern mit SCID. Mit der Messung von TREC kann bei diesen Kindern mit einer hohen Zuverlässigkeit die für SCID charakteristische T-Zell-Lymphopenie festgestellt und die Diagnosestellung vorgezogen werden. Der potentielle Schaden eines SCID-Screening wird im Vergleich zum potentiellen Nutzen als vertretbar eingeschätzt. Daher wird die Integration eines SCID-Screenings in das Erweiterte Neugeborenen-Screening empfohlen. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung werden als eine Grundlage für die Beratungen zur Ausgestaltung eines SCID-Screenings herangezogen.

## 2.4 Erkenntnisse zum SCID-Screening in anderen Ländern

In den USA (aktuell in 46 amerikanischen Staaten) und Kanada (regional unterschiedlich) ist das Screening auf schwere kombinierte Immundefekte im Neugeborenen-Screening bereits seit mehreren Jahren etabliert. Verschiedene Länder planen oder haben laufende Pilotstudien bzw. bereiten die Einführung eines SCID-Screenings vor.

In Taiwan wurde, im Anschluss an eine Pilotphase, ein Screening der Neugeborenen auf SCID für Selbstzahler implementiert. Der Nachweis erfolgt jeweils über das TREC-Verfahren.

Es konnten Pilotstudien zum Nachweis von TRECs beispielsweise in Frankreich, Italien und Norwegen identifiziert werden. Nur in wenigen Ländern gibt es derzeit Pilotstudien für ein SCID-Screening mit TREC und KREC (z. B. Schweden, Spanien). So wurde in der Expertenanhörung darauf hingewiesen, dass neuere Arbeiten eine Verbesserung des SCID-Screenings durch eine kombinierte TREC/KREC-Bestimmung vermuten lassen (Barbaro et al. 2017), hierfür sind jedoch noch gut kontrollierte Pilotstudien sowie Ringversuche erforderlich.

Im Jahr 2017 hat das Nationale Screening Komitee (UK NSC) eine Empfehlung für eine „practical evaluation“ eines SCID-Screenings mittels TREC-Test für Großbritannien ausgesprochen ([legacyscreening.phe.org.uk/scid](http://legacyscreening.phe.org.uk/scid)).

Auch in Deutschland gibt es kleinere Studien zum SCID-Screening, die insbesondere die labortechnische Umsetzung des SCID-Screenings untersuchen. In Heidelberg wurde von 2014 bis 2016 ein Pilotprojekt zur Entwicklung eines TREC-Nachweisverfahrens durchgeführt. In Leipzig werden Daten aus einem kombinierten TREC-KREC Nachweis erhoben.

Prinzipiell wird in den Screening-Algorithmen unterschieden zwischen negativen, positiven und grenzwertigen Befunden. Im Falle von positiven oder grenzwertigen Befunden erfolgt eine Wiederholungstestung anhand der ersten Trockenblutkarte. Liegt wiederholt ein positiver oder grenzwertiger Befund vor, wird eine zweite Blutentnahme notwendig.

## 2.5 Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines SCID-Screenings

Für die Bewertung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines Screenings auf SCID bei Neugeborenen wurde neben dem IQWiG-Abschlussbericht<sup>7</sup> zusätzlich eine Expertenanhörung<sup>8</sup> durchgeführt sowie Stellungnahmen der Abt. Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA (Abt. FBMed)<sup>9</sup> einbezogen.

Die Experten empfehlen die Integration eines SCID-Screening in das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS), da die Morbidität und Mortalität der betroffenen Neugeborenenkohorte durch das Screening eindeutig gesenkt werden kann.

Das Krankheitsbild SCID wird als medizinischer Notfall eingestuft, da die Diagnose ohne ein Screening zumeist erst nach lebensbedrohlicher Infektion gestellt wird. Schwere Infektionen oder Impfkomplicationen (Rotaimpfung) zeigen sich in der Regel in den ersten Lebensmonaten. Der Krankheitsverlauf ist ohne Therapie immer tödlich, meist zwischen dem 16. und 18. Lebensmonat. Neugeborene, die durch die positive Familienanamnese ohne Symptome frühzeitig erkannt und therapiert werden, haben eine deutlich bessere Prognose.

Durch die Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts könnte bei den meisten Neugeborenen eine, durch das Stillen übertragene Cytomegalovirus (CMV)-Transmission (ca. 90 % Durchseuchungsrate) verhindert werden. Dies führt zu einem besseren Outcome für das Kind, da im Falle einer CMV-Reaktivierung bei der Mutter eine Infektion sehr wahrscheinlich ist. Im Weiteren muss die erste Impfung bei Neugeborenen gegen Rotaviren mitbedacht werden. Sie wird mit einem Lebendimpfstoff durchgeführt und bereits im Alter von sechs Wochen von der STIKO empfohlen. Um schwere Komplikationen bei SCID Patienten zu vermeiden, sollte ein Screening auf SCID bereits vor der, in diesem Fall kontraindizierten Impfung abgeschlossen sein. Zu diesem Zeitpunkt sollte die SCID-Diagnose gesichert sein, um eine immunrekonstitutive Therapie rechtzeitig einleiten zu können.

Neugeborene mit SCID, die frühzeitig eine Stammzelltransplantation erhalten, entwickeln sich normal und haben nach heutigem Kenntnisstand aufgrund dieser Grunderkrankung keine Einschränkungen.

Alle internationalen Daten zum TREC-Screening beruhen auf der frühen Analyse aus derselben Filterpapierkarte, die auch für das Neugeborenen-Screening eingesetzt wird. Durch die Integration des SCID Screenings in das ENS wäre keine zusätzliche Blutabnahme erforderlich. Es würde kein Mehraufwand oder zusätzliche Belastung des Kindes bzw. der Eltern entstehen. Bei einer Blutabnahme z.B. im Rahmen der U2 oder U3 wäre nicht sichergestellt, dass die Bereitschaft der Eltern zu dieser Blutabnahme vorliegt. Es besteht die Gefahr, dass möglicherweise bei einer separaten Blutabnahme nicht mehr alle Neugeborenen vom Screening erfasst werden würden.

---

7 Abschlussbericht IQWiG S15-02 Stand: 16.11.2016

8 Expertenbefragung zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen SCID-Screenings

9 Stellungnahme Abt. FBMed, Stand: 04.05.2017

In der Expertenanhörung und im IQWiG-Abschlussbericht werden verschiedene Algorithmen für ein Neugeborenen-Screening mit TREC erörtert. Alle SCID Formen, die mit einer verminderten Anzahl von T-Zellen bei Geburt einhergehen, werden sicher per TREC-Screening erkannt, so dass es sich anbietet, diese etablierte Methode auch für ein SCID-Screening in Deutschland einzusetzen. Neuere Arbeiten lassen darüber hinaus eine Verbesserung des SCID-Screenings durch eine kombinierte TREC/KREC-Bestimmung vermuten. Mit Hilfe von KREC-Kopien können im Vergleich zu einem isolierten TREC-Screening auch SCID-Patienten detektiert werden, die bei Geburt unter einem vorherrschenden B-Zell-Mangel leiden wie bei der „delayed-onset“ ADA- oder dem PNP-Mangels. Durch eine Bestimmung von KREC können ohne relevante Mehrkosten oder Mehraufwand zusätzlich zu den SCID-Patienten auch Patienten mit einer angeborenen isolierten B-Zell-Lymphopenie identifiziert werden. Der Nutzen einer frühen Behandlung bei einer isolierten angeborenen B-Zell-Lymphopenie war nicht Gegenstand der IQWiG-Nutzenbewertung. In der Expertenanhörung wurde aber darauf hingewiesen, dass über den Nachweis einer B-Zell-Lymphopenie mittels KREC beispielsweise auch Kinder mit einer Agammaglobulinämie (insbesondere Morbus Bruton) schon bei Geburt identifiziert und vor Auftreten schwerer Infektionen behandelt werden können. Dies verhindert letale und schwerwiegende Infektionen mit irreversiblen Organschäden (meist Bronchiektasen).

Allerdings wird die aktuelle Datenlage für ein Screening mit KREC als noch nicht ausreichend eingestuft. Aufgrund der aktuell unsicheren Datenlage für ein kombiniertes TREC- und KREC-Analyseverfahren ist von einer höheren Anzahl abklärungsbedürftiger Screeningbefunde auszugehen. Dies würde zusätzliche Blutentnahmen, frühzeitiges Abstillen und Verunsicherung einer höheren Anzahl von Eltern bedeuten. Aus dem IQWiG-Abschlussbericht geht hervor, dass aufgrund laufender Studien weitere Erkenntnisse zum kombinierten TREC-KREC-Verfahren für die Diagnostik von SCID zu erwarten sind. Derzeit werden in mehreren europäischen Ländern konkrete Beschlüsse zur Durchführung von kombinierten TREC und KREC Neugeborenen Screeningprogrammen getroffen. Dies betrifft insbesondere die Schweiz (Leiter Screeninglabor: Prof. Dr. Ralph Fingerhut, Zürich), Schweden (Leiter Screeninglabor: Dr. Rolf Zetterström, Stockholm) und Österreich (Leiter Screeninglabor: PD Dr. Maximilian Zeyda).

Aus diesen Gründen wird empfohlen für das SCID-Screening zunächst nur ein TREC-Analyseverfahren in das Erweiterte Neugeborenen-Screening aufzunehmen. Zu einem späteren Zeitpunkt wird im Rahmen der Evaluation geprüft, ob ein alleiniges TREC-Screening ausreicht oder die Kombination aus TREC und KREC-Screening sinnvoll ist, um weitere Kinder mit SCID zu identifizieren. In der Expertenanhörung wurde ausgeführt, dass eine Umstellung auf die kombinierte Messung problemlos, d.h. ohne technischen Aufwand möglich wäre. Am Screening-Algorithmus würde sich durch die kombinierte Messung nichts ändern. **In der nachstehenden Abbildung wurde in Abhängigkeit eines PPV zwischen 4% und 13% Zahlenwerte für die Veranschaulichung des Screening-Algorithmus dargestellt.**

## SCID-Screening-Algorithmus im Erweiterten Neugeborenen-Screening



\*in Abhängigkeit vom PPV

Abbildung 1: Algorithmus für ein SCID-Screening als 14. Zielerkrankung im Erweiterten Neugeborenen-Screening. Diese Darstellung basiert auf Annahmen zum PPV zwischen 4% und 13% für ein SCID-Screening. Die Zahlenwerte dienen der modellhaften Veranschaulichung.

### Stellungnehmer

#### DGNS

„Seite 12 Abb. 1: Die Zahlen, die in im Screeningalgorithmus angegeben sind, können wir nicht nachvollziehen. So würden wir bei 700.000 Screening-Untersuchungen, wie auf Seite 7 beschrieben, nicht 30 positive Screeningbefunde, sondern je nach ppv zwischen 166 und 534 positive Screeningbefunde, für die eine zweite Blutprobe angefordert werden muss, erwarten. Die Angabe eines Cut-off für TREC halten wir nicht für sinnvoll, da dieser abhängig vom KIT und der eingesetzten Methode ist. Der Cut-off muss von den einzelnen Laboren im Rahmen der Verifizierung und

Validierung der Methode unter Einbeziehung des *house-keeping gene* festgelegt werden. Eine interne Kontrolle der Amplifikation z.B. durch die Bestimmung von  $\beta$ -Actin oder einem anderen *house-keeping gene* ist unbedingt notwendig und sollte als Qualitätsstandard eingefügt werden.“

#### DGKJ

„Der auf S. 12 dargestellte Screening-Algorithmus erscheint uns prinzipiell geeignet Kinder mit SCID zu identifizieren. Insbesondere die unverzügliche Abklärung von Patienten mit 0 TRECs („urgent positives“) begrüßen wir sehr, um einen Zeitverlust in der weiteren Abklärung zu vermeiden. Erkenntnisse aus den USA (u.a. zusammengefasst in Kwan et al. 2014) belegen, dass es sich hierbei praktisch immer um SCID-Patienten handelt. Die Bestimmung eines „house-keeping“-Gens wie z.B.  $\beta$ -Aktin als Kontrolle fehlt in der Darstellung des Screeningalgorithmus (Abb. 1). Die Mitbestimmung parallel zu TREC ist aber eine entscheidende Qualitätskontrolle, vermindert die „Re-Test/Re-Call“-Rate und sollte in den Algorithmus und den Ausführungen hierzu eingefügt werden. Die in diesem Absatz angeführten Zahlen sind außerdem widersprüchlich und sollten überarbeitet werden:

bei einem ppv=4% wären z.B. 750 Kontrollkarten, bei einem ppv=13% 231 und nicht 90 zu erwarten). Durch den Einsatz verschiedener PCR Protokolle (CE- zertifizierte Produkte, in-house Protokolle) und semiquantitativer Verfahren erscheint es außerdem nicht sinnvoll, einen oberen cut-off von 8 TREC Kopien a priori festzulegen. Die Obergrenze sollte sich an der Sensitivität/Spezifität des verwendeten Protokolls ausrichten, so wie Sie dies auf S. 13 in Absatz 5 beschreiben.

Die inhaltlichen Anforderungen der genannten Bestätigungsdiagnostik (Stufe 1 und Stufe 2) werden von Ihnen nicht weiter ausgeführt. Auch hierzu hatten wir in der Vergangenheit konkrete Empfehlungen abgegeben (s. hierzu auch unsere Antworten im Fragebogen auf S.149-152). Die dort genannten Parameter haben sich in den prospektiven Screenings in den USA (z.B. zusammengefasst in Kwan et al. 2014) mittlerweile über viele Jahre als geeignet und notwendig erwiesen. Analog zu anderen konkreten Empfehlungen in dem Dokument (z.B. Beendigung des Stillens bei SCID, Ausschluss von Rotavirus-Impfungen, Einführung einer Immunglobulinsubstitution und PCJ-wirksamen Prophylaxe) sollte auch diese aufgenommen werden, um die zeitnahe Bestätigung eines SCID sicherzustellen.

Wie oben bereits ausgeführt stimmen wir Ihnen zu, dass auch Kinder mit anderen Ursachen einer schweren T-Zell-Lymphopenie profitieren können (S. 14, 1. Absatz). Die in der angeführten Recherche der Abt. FBMed genannten Erkrankungen sind in diesem Zusammenhang aber fälschlicherweise aufgeführt: 1) Ein Wiskott-Aldrich- Syndrom (WAS) geht i.d.R. nicht mit einer schweren angeborenen T-Zell-Lymphopenie einher. Entsprechend wurde bislang kein WAS-Fall in einem prospektiven Screening identifiziert. Bei den von Borte et al. 2012 publizierten Patienten handelt es sich um retrospektive Analysen eingelagerter Trockenblutkarten. 2) Alle unter „Immundysregulation“ aufgeführten Erkrankungen (Chediak-Higashi, Griscelli Syndrom Typ 2, familiäre HLH, ALPS) wie auch die mit mukokutaner Candidiasis einhergehenden Immundefekte (z.B. IL17(R) Defizienz, AIRE, STAT1-GOF) zeigen normale TREC-Werte bei der Geburt. Andere (und hier gar nicht berücksichtigten) angeborenen Ursachen verminderter TREC haben wir in der Vergangenheit bereits dargestellt (s. auch S. 141-142 des Anhangs). Unsere Darstellung in der vormaligen Fragensammlung basiert auf den Beobachtungen von Kwan et al. aus > 3 Millionen prospektiv gescreenten US- Kindern.“

#### DGKL

„Seite 12 Abb. 1:

Wir bitten um Prüfung der Zahlen, die im Screeningalgorithmus angegeben sind. Bei 700.000 Screening-Untersuchungen, wie auf Seite 7 beschrieben, resultieren nicht 30 positive Screeningbefunde, sondern 30 betroffene Kinder und je nach ppv zwischen 750 und 230 positive Screeningbefunde, für die eine zweite Blutprobe angefordert werden muss.“

#### Cut-off und Qualitätssicherung für TREC

„Die Angabe eines Cut-off für TREC erscheint nicht sinnvoll, da dieser abhängig vom KIT und der eingesetzten Methode ist. Der Cut-off muss von den einzelnen Laboratorien im Rahmen der Verifizierung und Validierung der Methode festgelegt werden. Eine interne Kontrolle der Amplifikation z.B. durch die Bestimmung von  $\beta$ -Actin ist unbedingt notwendig und muss zur Qualitätssicherung mitgeführt werden.“

#### Nachverfolgung positiver Screeningbefunde

Bei einem PPV von 4% erwarten wir 600 auffällige Erstscreeningbefunde für das SCID Screening, die zu den ca. 5000 auffälligen Screeningbefunden des Erweiterten Neugeborenen Screenings und Mukoviszidosescreenings hinzukommen (DGNS-Report 2016 Tabelle 2.2). Deren Nachverfolgung ist in der Screeningrichtlinie nicht geregelt und erfolgt deshalb mit wenigen Ausnahmen (z.B. in Bayern) freiwillig durch das Screeninglabor oder gar nicht. Aus Sicht der DGKL müssen dringend Organisationsstrukturen für die Nachverfolgung positiver Screeningbefunde in Deutschland geschaffen werden, um den Erfolg des Neugeborenen Screeningprogramms flächendeckend zu gewährleisten.“

Bei der Analyse der ersten Filterpapierkarte wird zwischen negativen Befunden, auffälligen TREC-Werten und „urgent“ positiven Befunden differenziert. Eine Wiederholungsmessung aus der ersten Filterpapierkarte wird immer dann durchgeführt, wenn a) ein Labormessfehler oder b) ein auffälliger (inkl. ‚urgent‘ positiv) TREC-Wert<sup>10</sup> vorliegt. Eine Kontrollblutprobe (Anforderung einer zweiten Filterpapierkarte) erfolgt nur dann, wenn sich der Labormessfehler wiederholt oder die erstgemessenen auffälligen TREC-Werte bestätigt werden. Das Ergebnis des SCID-Screenings ist positiv, wenn die TREC-Werte erneut auffällig sind. Eine Kontrollblutprobe ist dann nicht erforderlich, wenn die Anzahl der TREC-Kopien nach der Wiederholungsmessung extrem niedrig ist und der Qualitätsmarker (z.B.  $\beta$ -Actin) eine ausreichende DNA-Qualität zeigt. Diese Fälle werden als „urgent positives“ bezeichnet und sollen unmittelbar der Abklärungsdiagnostik zugeführt werden. Das Screening auf SCID endet mit den Befunden negativ oder positiv bzw. „urgent positiv“.

Die sich anschließende Abklärungsdiagnostik kann in 2 Stufen durchgeführt werden. Die Stufe 1 kann in einem wohnortnahen Klinikum erfolgen. Zur Bestätigung eines positiven Screeningbefundes wird i.d.R. eine Durchflusszytometrie durchgeführt. Ist die Durchflusszytometrie auch positiv, ist dies ein eindeutiger Hinweis, dass eine schwere Störung des Immunsystems vorliegen kann. In diesem Fall erfolgt eine Aufnahme in eine spezialisierte immunologische Einrichtung für angeborene immunologische Erkrankungen, in der weitere Diagnostik und Behandlung nach AWMF-Leitlinie erfolgt (2. Stufe). **Für die Ermittlung dieser**

<sup>10</sup> In obiger Abbildung nicht dargestellt.

**Kliniken und Einrichtungen wird auf die Empfehlungen der relevanten Fachgesellschaften verwiesen.**

Für das Screening auf SCID können entweder CE-zertifizierte Medizinprodukte oder sogenannte hausinterne Standardprozeduren („in-house SOP“) verwendet werden. Die Anfügung im §17 Absatz 2 nach dem Satz 2 soll dem Umstand Rechnung tragen, dass bei den Testverfahren auf SCID neben CE-zertifizierten Medizinprodukten auch in-house SOPs bereits in Laboren etabliert sind. Diese hausinternen Standardprozeduren sind vielfach in Studien beschrieben und spielten eine maßgebliche Rolle in der Entwicklung des SCID-Screenings. Soweit in Studien beschrieben, soll die Durchführung dieser Verfahren im Rahmen des SCID-Screenings weiter möglich sein. Dies wird mit dem Hinweis verbunden, dass die Anwendung als Messverfahren voraussetzt, dass dieses einer Qualitätssicherung im Rahmen von Ringversuchen unterliegt.

Sowohl die derzeit verfügbaren CE-zertifizierten Medizinprodukte als auch die in-house SOP verwenden für die Bestimmung von TREC eine quantitative oder semi-quantitative Polymerase Chain Reaction (PCR). Die Qualifikationsanforderungen in § 24 wurden daher entsprechend angepasst.

Bei der Wahl der Tests bzw. Cut-off-Werte ist darauf zu achten, dass die Anzahl der Fälle für die eine zweite Filterpapierkarte und im weiteren Verlauf eine Abklärungsdiagnostik erforderlich ist, möglichst gering ist. Es sollte entsprechend der internationalen Datenlage mindestens ein positiver prädiktiver Wert (PPV) für SCID von 4 % erreicht werden.

Bei einer Früherkennungsuntersuchung in einer i.d.R. gesunden Neugeborenenkohorte werden sogenannte falsch-positive Screening-Befunde erwartet. Studien zur diagnostischen Güte<sup>11</sup> konnten zeigen, dass auch mit niedrigen Grenzwerten für TREC eine zuverlässige Identifikation der Kinder mit SCID möglich ist und die Häufigkeit von falsch-positiven Screeningbefunden minimiert werden kann. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist entsprechend der im IQWiG-Abschlussbericht dargestellten Daten für Deutschland ein positiver Prädiktiver Wert (PPV) von mindestens 4 % für SCID zu erwarten.

Würde man neben SCID auch andere primäre Immundefekte (PID) bei der Berechnung des PPV berücksichtigen, dann lassen Modulationen aus Originalpublikationen<sup>12</sup> einen PPV von 21 % für PID erwarten.

Recherchen der Abt. FBMed<sup>13</sup> haben ergeben, dass auch die falsch-positiv identifizierten Neugeborenen von der Früherkennung profitieren können. Es gibt eine Vielzahl von Erkrankungen, die keine SCID oder eine atypische (leaky) SCID-Erkrankungen darstellen und die zu einer T-Zell-Lymphopenie bzw. sekundären T-Zell-Lymphopenie führen können. Diese Erkrankungen können über das TREC-Verfahren als falsch-positive Fälle gefunden werden. Unter diesen Erkrankungen, die über Immunglobulingaben oder eine Stammzelltransplantation therapiert werden können, scheint das vollständige DiGeorge-Syndrom am häufigsten als falsch-positiver Befund in einem Screening identifiziert zu werden.

**Krankheitsbilder, die insbesondere einen falsch-positiven Screeningbefund hervorbringen können sind Thymusdefekte (z.B. DiGeorge-Syndrom (DGS) - 22q11.2 Deletionen, Winged-**

---

11 Kwan A et al J Allergy Clin Immunol 2013; Kwan A et al Clin Immunol 2015; De Felipe et al Pediatr Allergy Immunol 2016

12 Barbaro et al. 2017 J Clin Immunol; Zetterström et al. 2017 International Journal of Neonatal Screening; de Felipe et al. 2016 International Journal of Neonatal Screening

13 Stellungnahme Abt. FBMed Stand: 04.05.2017

Helix-Nude(WHN)-Defekt) sowie weitere gut definierte Immundefekt-Syndrome wie z.B. die Knorpel-Haar-Hypoplasie (Stellungnahme der Abt. FBMed (Stand: 04.09.2018).

<b>Kongenitale Thrombozytopenie</b>	Wiskott-Aldrich-Syndrom
<b>Thymusdefekte</b>	DiGeorge-Syndrom (DGS) – 22q11.2-Deletionen
	Winged-Helix-Nude(WHN)-Defekt
<b>DNA-Reparaturdefekte</b>	Ataxia-teleangiectasia (Louis-Bar-Syndrom)
<b>Immundysregulation</b>	Immundefekte mit Albinismus (Chédiak-Higashi-Syndrom, Griscelli-Syndrom)
	Familiäre hämophagozytierende Lymphohistiozytose (HLH)
	Autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom (ALPS)
<b>Weitere gut definierte Immundefekt-Syndrome</b>	Chronisch mukokutane Candidiasis
	Knorpel-Haar-Hypoplasie / RMRP (I)

Falsch-positive Screeningbefunde können auch bei extrem kleinen Frühgeborenen nachgewiesen werden, da die Ausreifung des Immunsystems noch nicht abgeschlossen ist. Dies betrifft aber vorrangig Frühgeborene, die vor der 25. Schwangerschaftswoche geboren werden und bei denen auch andere Neugeborenen-Screeningbefunde auffällige Messwerte aufgrund der globalen Unreife zeigen. Deshalb soll, wie beim bestehenden Stoffwechselscreening, bei Frühgeborenen im Falle nicht normaler TREC-Kopien in einem korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen ein Zweit-Screening erfolgen. Bei pathologischem Kontrollbefund wäre dann Stufe 1 der SCID-Diagnostik durchzuführen; um auszuschließen, dass die Frühgeborenen an SCID erkrankt sind.

Stellungnehmer

**DGNS**

„Seite 14: Folgender Satz könnte missverstanden werden: „Deshalb soll, wie beim bestehenden Stoffwechselscreening, bei Frühgeborenen im Falle nicht normaler TREC-Kopien in einem korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen ein Zweit-Screening erfolgen.“ Beim normalen Stoffwechselscreening soll unabhängig vom Befund immer eine Kontrolle mit 32 SSW erfolgen. Vielleicht könnte der Satz folgendermaßen umformuliert werden: „Deshalb soll, bei Frühgeborenen im Falle einer erniedrigten Anzahl von TREC-Kopien die Kontrolle im Rahmen des Zweit-Screenings mit 32 Schwangerschaftswochen erfolgen.“

**DGKL**

„Folgender Satz könnte missverstanden werden: „Deshalb soll, wie beim bestehenden Stoffwechselscreening, bei Frühgeborenen im Falle nicht normaler TREC-Kopien in einem korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen ein Zweit-Screening erfolgen.“ Beim normalen Stoffwechselscreening soll unabhängig vom Befund immer eine Kontrolle in der 32 SSW erfolgen.

Vielleicht könnte der Satz folgendermaßen umformuliert werden: *„Deshalb soll, bei Frühgeborenen, im Falle einer erniedrigten Anzahl von TREC-Kopien, die Kontrolle im Rahmen des bestehenden Stoffwechselscreening, in einem korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen generell vorgesehenen Zweit-Screening erfolgen.“*

## 2.6 Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der Einführung eines SCID-Screenings

Ein schwerer kombinierter Immundefekt ist eine seltene genetische Erkrankung, mit der in Deutschland ca. 20 – 30 Kinder pro Jahr geboren werden (errechnete Prävalenz für Deutschland von ca. 1:32.500 - Quelle: Erkrankungen für 2013 IQWiG-Abschlussbericht und Geburten Deutschland 2013 Statistisches Bundesamt). Unbehandelt würden diese Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren versterben. Mit der allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation steht für die an SCID erkrankten Kinder eine etablierte kurative Therapie zur Rekonstitution eines intakten Immunsystems zur Verfügung. Wie die Nutzenbewertung zeigt, ist die Sterblichkeit bei einem frühen Therapiebeginn deutlich geringer. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus der Studie Brown 2011 zeigen mit 10 % zu 60 % einen dramatischen Effekt zugunsten des früheren Therapiebeginns im Sinne eines früheren Behandlungsbeginns mit Infektionsprophylaxe im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn.

Derzeit werden Kinder mit SCID im Rahmen der bestehenden Kinderfrüherkennungsuntersuchungen durch die Familienanamnese bei der U2/U3 oder erst später (z. B. bei der U5) durch schwere ungewöhnlich verlaufende und häufige Infekte entdeckt. Zum Zeitpunkt der Knochenmark- oder Stammzelltransplantation sollten jedoch möglichst noch keine Infektionen vorliegen. Daher ist es wichtig, dass der Immundefekt möglichst früh diagnostiziert und die Kinder bis zur Stammzelltransplantation durch präventive Maßnahmen vor Infektionen geschützt werden. Ohne ein SCID-Screening würden nur Kinder mit auffälliger Familienanamnese frühzeitig diagnostiziert. Aufgrund der Ergebnisse der Nutzenbewertung ist zu erwarten, dass bei Einführung eines SCID-Screenings in Deutschland im Vergleich zu einer Versorgung ohne Screening etwa ein Drittel der Kinder mit SCID durch einen früheren Behandlungsbeginn zusätzlich vor dem Tod bewahrt werden könnte.

Im Rahmen des ENS kann aus dem Trockenblut eine TREC-Analyse, über die eine T-Zell-Lymphopenie nachweisbar ist, vorgenommen werden. Ein vergleichbares Analyseverfahren aus Trockenblut, für die Detektion von an SCID-erkrankten Kindern existiert derzeit nicht.

Die Pathophysiologie besteht bereits im ungeborenen Kind. Der Fetus ist jedoch durch das Immunsystem der Mutter vor pränatalen Schädigungen geschützt. Nach der Geburt steht dem Neugeborenen die mütterliche Immunabwehr nicht mehr zur Verfügung. Somit ist das Kind ab dem Zeitpunkt der Geburt kontinuierlich einer steigenden Infektionsgefahr durch Pathogene ausgesetzt. Durch das vorrangige Fehlen der T-Zellen im kindlichen Organismus, ist sowohl eine T-Killerzellabwehr als auch die T-Helferzellunterstützung der B-Zellen (Antikörperproduktion) nicht vorhanden. Durch Stillen könnte eine zeitlich begrenzte Substitution durch die Antikörper in der Muttermilch das Neugeborene schützen. Kommt es jedoch zu einer CMV-Reaktivierung im mütterlichen Organismus (90 %ige Durchseuchungsrate in der Bevölkerung), so ist eine Übertragung des Virus durch die Muttermilch auf das Neugeborene sehr wahrscheinlich.

In Abhängigkeit von der Lebensumgebung – wie zum Beispiel kleine Geschwisterkinder im Kindergartenalter – kann es zu frühen schweren Infektionen kommen, die die Einleitung einer kurativen Therapie erschweren und den Behandlungserfolg signifikant herabsetzen. Treten erste klinische Symptome auf, sind diese unspezifisch und daher nicht sofort klar zuordenbar. Um das Neugeborene daher so früh wie möglich durch entsprechende Hygienemaßnahmen sowie Ernährungsanleitungen vor schweren Infektionen zu schützen, sind eine schnellstmögliche Entdeckung dieses angeborenen schweren Immundefekts, erste Präventionsmaßnahmen und eine kurative Behandlung erforderlich. Ein Kind mit Verdacht auf SCID sollte sofort nicht mehr gestillt, isoliert und mit Immunglobulinen versorgt werden. Außerdem ist eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* indiziert. Alle Maßnahmen inkl. aller Vorbereitungen für eine kurative Therapie müssen vor dem Zeitpunkt der kontraindizierten Rotavirusimpfung (Lebendimpfstoff laut Schutzimpfungs-RL des G-BA ab der 6. Lebenswochen vorgesehen) abgeschlossen sein.

### **2.6.1 Notwendigkeit für die Aufnahme von SCID als 14. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening**

Die Ausgestaltung des Screenings basiert auf dem bestehenden ENS. Dieses wurde durch den Beschluss des G-BA vom 16. Dezember 2010 an das Gendiagnostikgesetz angepasst.

Eine Integration des SCID Screenings in das ENS ist auch insofern begründet, da ein SCID Patient als ein medizinischer Notfall gewertet werden muss.

Bei den bisherigen Zielerkrankungen des ENS handelt es sich um Stoffwechseldefekte und endokrine Störungen, die bei frühzeitiger Diagnose gut behandelt werden können. Zur Sicherstellung der Qualität des Screenings ist der 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.

Der Beschlussentwurf sieht vor, das Screening auf SCID als 14. Zielerkrankung in das ENS im § 17 Absatz 1 Kinder-RL aufzunehmen.

Bei dem Screening auf SCID handelt es sich um eine genetische Untersuchung, die den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) unterfällt (vgl. § 3 Nr. 1a 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 SCID im Rahmen des ENS vorzunehmen.

Dabei greift eine Betrachtung zu kurz, die sich ausschließlich darauf konzentriert, eine SCID-Erkrankung schnellstmöglich zu diagnostizieren und zu behandeln.

Das vorrangige Ziel ist, dass die aktuell hohen Teilnahmeraten des ENS auch weiterhin erreicht werden, um eine unverzügliche Therapieeinleitung bei den betroffenen Kindern zu ermöglichen. Daher wurde bei der Anpassung des ENS an das GenDG eine Ausnahmeregelung für die Hebammen und Entbindungspfleger getroffen. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet, so soll sie/er in gegenseitigem Einvernehmen eine verantwortliche Ärztin/einen verantwortlichen Arzt benennen. Ist eine Benennung ausnahmsweise nicht möglich, hat die Hebamme/der Entbindungspfleger, das Screening in eigener Verantwortung durchzuführen, wenn die Rückfragemöglichkeit an eine Ärztin/einen Arzt gewährleistet ist. Die in § 16 Abs. 1 Kinder-RL bestehende Rückfragemöglichkeit bei einer nicht-ärztlich geleiteten Geburt an eine Ärztin oder einen Arzt gilt für den gesamten Prozess der Durchführung des Screenings.

Mit der Integration des Screenings auf SCID in das ENS soll erreicht werden, dass im Falle von nicht-ärztlich geleiteten Geburten nach § 19 Abs. 1 Satz 3 und 4 Kinder-RL ein Auseinanderfallen des Neugeborenen-Screenings von endokrinen Störungen/ Stoffwechselerkrankungen und eines Screenings auf SCID durch eine separate Blutentnahme vermieden wird. Bedenken, wie sie im Fall des Screenings auf Tyrosinämie Typ I galten, sind auch hier entscheidungsleitend. (Ausführliche Darstellung siehe Tragende Gründe Kapitel 2.5.1 zum Beschluss des G-BA vom 19.10.2017 über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening von Neugeborenen zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie, Bundesanzeiger AT 15.03.2018 B2.)

Eine getrennte Regelung eines Screenings auf SCID könnte zur Folge haben, dass die Teilnahmerate für das ENS sinkt oder die verspätete Abnahme der Blutprobe für das ENS einen potenziellen Schaden für Leib und Leben des Kindes darstellt. Auf eine separate Aufklärung – wie im Fall des Screenings auf Mukoviszidose - im Vergleich zur gemeinsam erfolgenden Aufklärung zu den weiteren 13 Zielerkrankungen im ENS – soll verzichtet werden, da dies eine herausgehobene Position in der elterlichen Wahrnehmung zur Folge hat und eine größere Hürde im Hinblick auf die Einwilligung zu dieser Screeninguntersuchung darstellt.

Daher wird vorliegend das Screening auf SCID 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 wird.

Mit Integration in das bestehende ENS als 14. Zielerkrankung wird auf bereits in der Versorgung existierende Strukturen, wie akkreditierte Labore für die Screeningdiagnostik sowie flächendeckend wohnortnahe Kliniken sowie spezialisierte immunologische Einrichtungen (für angeborene immunologische Erkrankungen) für die Abklärungsdiagnostik, zurückgegriffen. Die Elterninformation für das ENS wird entsprechend angepasst, so dass keine separate Aufklärung der durchführenden Leistungserbringer und keine separate Einwilligung der Eltern für das Screening auf SCID erforderlich ist. Das ENS ist in der Bevölkerung akzeptiert. Das Screening wird bei fast 100 % aller Neugeborenen vorgenommen.

**Stellungnehmer****DGKJ**

„Sie verweisen darauf, dass mit der Integration eines SCID-Screenings in das ENS auf bereits existierende Strukturen wie spezialisierte immunologische Labore und Behandlungszentren für die Bestätigungsdiagnostik und Behandlung zurückgegriffen wird. Es ist richtig, dass wir in Deutschland prinzipiell über ausreichend Labore und spezialisierte Behandlungszentren für die zu erwartenden SCID- Patienten und anderen Patienten mit schwerer T-Zell-Lymphopenie verfügen. Allerdings bestehen derzeit keine eindeutig geregelten Strukturen für eine zeitgerechte Zuweisung dieser komplexen Erkrankungen. Zur Qualitätssicherung der Stufe-1- und Stufe-2-Diagnostik sowie zur weiteren Behandlung hatten wir daher bereits in der Vergangenheit empfohlen, in Abstimmung mit den beteiligten Fachgesellschaften (u.a. DGKJ, API, GPOH, DGfI) klare Richtlinien vorzugeben (s. hierzu auch unsere Antworten im Fragebogen auf S.150-151 im Anhang des Dokuments). Die API hatte hierzu darüber bereits detaillierte „Self-assessment“- Bögen für Stufe-1- und Stufe-2-Diagnostikzentren entwickelt, die dem G-BA vorliegen. Wir gehen aktuell davon aus, dass ca. 6-8 Zentren in Deutschland diese hohen Voraussetzungen zur Therapie und Diagnostik von SCID und anderen schweren T-Zell-Lymphopenien erfüllen. Die Kriterien für Zentren der Stufe 1 bzw. Zentren der Stufe 2 sollten beschreiben werden; ebenso ist unklar, wer die entsprechende Auswahl der Zentren trifft. Dies kann nicht vom Screeninglabor geleistet werden.

Auch bei Einführung dieses Screenings weisen wir wieder darauf hin, dass die Effektivität des Screenings entscheidend davon abhängt, dass positive Screeningbefunde zeitnah und kompetent abgeklärt werden. Erste Auswertungen zum CF-Screening zeigen, dass von mehr als einem Drittel der Kinder nicht bekannt ist, ob die weiterführende Diagnostik stattgefunden hat und ob die Kinder betroffen sind. Die Evaluation des Hörscreenings beschreibt dieses Problem bei 40% der positiven Screeningbefunde. Vor diesem Hintergrund fordern wir den G-BA erneut auf, ein Tracking der Kontroll- und Zweituntersuchungen in die Richtlinie aufzunehmen.“

**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 SCID 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 SCID keine ausreichenden Daten zur Verfügung stehen, kann eine abschließende Bewertung der sektorspezifischen Wirtschaftlichkeit zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen werden. Der G-BA geht mangels Vorliegen anderslautender Erkenntnisse daher davon aus, dass die Wirtschaftlichkeit für ein Screening auf SCID besteht.

**Stellungnehmer****DGKL**

„Basis der Kostenberechnung sollte die Verwendung eines CE-IVD Kits sein. Unter Berücksichtigung von Investitions- und Personalkosten geht die DGKL von Kosten in Höhe 8,50€/Erstscreening aus.“

## 2.8 Fazit: Empfehlung für ein SCID-Screening

Das Screening auf SCID bei Neugeborenen wird als 14. Zielerkrankung für das Erweiterte Neugeborenen-Screening empfohlen.

Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass das Neugeborenen-Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) in Kombination mit einer infektionsprophylaktischen Therapie, die in eine kurative Therapie mündet, einen Anhaltspunkt für einen Nutzen zeigt.

Der schwere kombinierte Immundefekt (Severe combined Immunodeficiency, SCID) beschreibt eine Gruppe genetischer Erkrankungen, die durch ein vollständiges Fehlen der Immunabwehr charakterisiert sind. In Deutschland wurden 2013 laut Statistiken der gesetzlichen Krankenversicherung 21 Fälle bei unter einjährigen Kindern berichtet. Hierzu passen Daten aus USA und Großbritannien, mit denen eine Inzidenz von 1:30 000 bis 58 000 errechnet wurde.

Die Störung der Immunfunktionen resultiert aus einer Hemmung der Entwicklung von - für die Abwehr von Infektionen erforderlichen - T-Lymphozyten. Unbehandelt versterben die meisten Kinder mit SCID innerhalb von ein bis zwei Jahren. Ohne ein Screening wird SCID bei Kindern ohne eine auffällige Familienanamnese erst symptomatisch durch pathologische Infektanfälligkeit und Infektionskomplikationen entdeckt. Mit der allogenen Knochenmark- oder Stammzelltransplantation gibt es für erkrankte Kinder eine etablierte kurative Therapie zur Rekonstitution einer intakten Immunfunktion. Zum Zeitpunkt der Knochenmark- oder Stammzelltransplantation sollten jedoch möglichst noch keine Infektionen vorliegen. Daher ist es wichtig, dass der Immundefekt möglichst früh diagnostiziert und die Kinder bis zur Stammzelltransplantation durch präventive und supportive Maßnahmen stabilisiert werden. Hierzu zählen strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen, sofortiges Abstillen, Prophylaxe opportunistischer Infektionen sowie weitere Maßnahmen wie die Supplementation von Immunglobulinen, Bestrahlung von Bluttransfusionen oder der Verzicht auf Lebendimpfungen.

Für den Endpunkt Mortalität wird vom IQWiG ein dramatischer Effekt zugunsten eines früheren Beginns versus einem späteren Beginn einer infektionsprophylaktischen Therapie beschrieben. Der positive prädiktive Wert (PPV) für ein SCID-Screening durch die Bestimmung von TREC aus Filterkartenblut zeigt, dass der Test auf SCID grundsätzlich geeignet ist, Kinder mit SCID zu identifizieren.

Ein früher Diagnosezeitpunkt vermindert bei den betroffenen Neugeborenen v.a. das Expositionsrisiko gegenüber lebensbedrohlichen Infektionserregern. Dadurch wird eine frühere Behandlung (z.B. Stammzelltransplantation) ermöglicht. Dies kann zur vollständigen Ausheilung dieser Erkrankung führen.

Ein positiver Screeningbefund wird durch weitere, gut etablierte Laboranalysen abgeklärt. Die Abklärungsdiagnostik umfasst in der Regel zwei Stufen. Die erste Stufe kann in einem wohnortnahen Klinikum erfolgen. Hierbei kann zeitnah eine Analyse des Blutes (Durchflusszytometer) vorgenommen werden. Zur weiteren Abklärung erfolgt eine Aufnahme in einer spezialisierten immunologischen Einrichtung, in der nach AWMF-Leitlinie eine Diagnostik und Behandlung durchgeführt wird.

Bei einem positiven Screeningbefund müssen – wie auch bei dem jetzigen Erweiterten Neugeborenen-Screening – negative psychische Folgen und Belastungen der Eltern für den

Zeitraum zwischen einem positiven Screeningbefund und dem Ergebnis der Abklärungsdiagnostik beachtet und minimiert werden.

Stand: 08.11.2018



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Würdigung der mündlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine des  
Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten  
bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Screening von Neugebo-  
renen zur Früherkennung von SCID**

## **6. Sitzung des Unterausschusses Methodenbewertung des G-BA**

### **Anhörung**

#### **I. Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie): Screening von Neugeborenen zur Früherkennung von SCID**

in Berlin  
am 27. September 2018  
von 11:01 Uhr bis 11:31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

## Anhörung I:

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)**

Herr Dr. Carsten Speckmann

Angemeldete Teilnehmerinnen für die **Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. (DGKL)**

Frau Prof. Dr. Mariam Klouche

Frau Prof. Dr. Uta Ceglarek

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS)**

Herr Dr. Oliver Blankenstein

Herr PD Dr. Ralph Fingerhut

Angemeldete Teilnehmerin für die **Gendiagnostik-Kommission Robert Koch-Institut (GEKO)**

Frau Dr. Uta Nennstiel

Angemeldete Teilnehmerin für **ImmunoIVD AB, Schweden**

Frau Dr. Erna Domsgen

Beginn der Anhörung: 11.01 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Einen schönen guten Morgen! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Namen des G-BA und vor allen Dingen des Unterausschusses Methodenbewertung zur Anhörung zur Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern, jetzt insbesondere das Screening von Neugeborenen auf schwere kombinierte Immundefekte.

Als Anzuhörende sind Herr Dr. Speckmann für die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Frau Professor Klouche und Frau Professor Ceglarek für die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Herr Dr. Blankenstein und Herr Dr. Fingerhut für die Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening sowie Frau Dr. Nennstiel für die Gendiagnostik-Kommission und Frau Dr. Domsgen für ImmunoIVD AB, Schweden, erschienen. Herzlich willkommen!

Ich möchte Sie darauf aufmerksam machen, dass wir von dieser Anhörung ein Wortprotokoll führen. Sollten Sie damit nicht einverstanden sein, würde ich Sie jetzt um ein Handzeichen bitten. - Da das nicht der Fall ist, gehe ich davon aus, dass Sie damit einverstanden sind. - Damit die Erstellung des Wortprotokolls erleichtert wird, möchte ich Sie bitten, vor jedem Wortbeitrag Ihren Namen zu nennen und das Mikrofon zu benutzen.

Wir haben ein sportliches Programm für diese Sitzung. Ich versichere, dass wir Ihre schriftlichen Stellungnahmen gelesen haben. Von daher möchte ich Sie bitten, insbesondere sich auf neue Aspekte zu konzentrieren und sich etwas abzustimmen, wenn Sie überwiegend einer Meinung sein sollten, sodass wir mit der halben Stunde, die wir für diese Anhörung eingeplant haben, zurechtkommen. Wenn sich keine Fragen erheben, gebe ich Ihnen das Wort. Wer möchte beginnen? - Herr Dr. Blankenstein.

**Dr. Oliver Blankenstein (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening [DGNS]):** Aufgrund des Zeitschemas versuche ich es kurz zu machen. Wir freuen uns natürlich, dass Sie das SCID-Screening einführen wollen. Es gibt ein paar Kommentare zum Richtlinienentwurf, die man noch einmal bedenken muss. Das eine ist, dass die Zahlen in dem beigefügten Ablaufschema nicht ganz stimmen. Für uns ist ganz wichtig, dass Laborergebnisse im Labor individuell sein müssen. Das heißt: Bitte schreiben Sie keinen Cut-off in die Richtlinie, denn „one size fits all“ stimmt auch im Labor nicht; das funktioniert so nicht.

Das Zweite ist, dass wir begrüßen würden, wenn die Detailmethodik offen bliebe, wir also nicht sagen, welches Verfahren genommen wird. Denn entscheidend ist - das ist in der Richtlinie gut dargestellt -, dass, wenn auffällige Fälle vorhanden sind - und es werden ja nicht wenige werden -, wir als Screeninglabore wissen, wohin diese Kinder kommen. Es wäre uns extrem wichtig, wenn Sie da klare Kriterien festlegten, denn die Krankheit ist so selten, dass sie nicht jeder Kinderarzt - das sage ich auch als klinisch tätiger Kinderarzt - und auch nicht jede Kinderklinik adäquat behandeln kann. Wir brauchen da eine Guideline. Wir können als Screeninglabore diese Verantwortung nicht übernehmen, denn am Ende schimpft der Chefarzt der Nachbarkinderklinik, der das eigentlich nicht kann, als erstes das Screeninglabor und nicht den G-BA, wenn er den Patienten nicht bekommt, den er gerne behalten hätte. Hier hätten wir also gern eine klare Guideline.

Das Zweite ist, dass wir, wenn wir jetzt die Zahl der Auffälligen noch weiter erhöhen - wir haben das Mukoviszidose-Screening neu, wir haben die anderen Screenings neu -, eine klare Struktur in Deutschland brauchen, wie mit den Auffälligen umgegangen wird, was damit passiert. Es muss irgendjemand gucken: Wer geht verloren? Wir sehen das bei der Mukoviszidose: Es gibt „Lost-to-follow-up-Fälle“. Wir brauchen bei den Zahlen, die jetzt da sind - und das können nicht die Labore leisten -, eine Struktur, die sich darum kümmert, dass die Kinder, die wir im Labor finden, dann auch adäquat behandelt werden.

Zu den Kosten und der Relevanz des SCID: Wenn wir von den 24 Patienten, die wir vielleicht im Jahr haben, drei als „Lost-to-follow-up“-Fälle verpassen, die dann doch an der ersten Infektion sterben, ist das bitter. Insofern brauchen wir hier eine strukturelle Unterstützung, und die muss von Ihnen kommen. Wir brauchen auch eine entsprechende Evaluation, wie die Struktur, die wir etablieren, funktioniert.

Last, but not least muss ich als Vertreter eines Screeninglabors aus öffentlicher Hand sagen: Sie schreiben Richtlinien, in denen dann steht: Das tritt am Tag nach der Verkündung in Kraft. - Die SCID-Diagnostik ist eine neue Methodik. Sie erfordert eine gewisse Investition. Wer schon einmal versucht hat, an der Charité teure Geräte zu kaufen, weiß, dass es nicht möglich ist, dass wir am nächsten Tag zu screenen beginnen. Sie müssen uns in irgendeiner Form die Zeit geben, diese Investitionen zu tätigen, die Methoden zu evaluieren und das Personal einzustellen, was wir zusätzlich brauchen. Wenn Sie das verkünden, werden wir also nicht am nächsten Tag anfangen zu screenen. Diese Ihre Bereitschaft brauchen wir also.

Dritter und letzter Punkt: Das kostet Geld, und zwar nicht wenig. Wir haben das in unserer Stellungnahme schon gesagt. Ich denke, unter 9 Euro pro Probe wird da überhaupt nichts passieren, denn wir

brauchen viel Personal. Grundvoraussetzung für die Anwendung beider Methoden sind ordentliche Investitionen. Auch das Tracking usw. braucht Mittel und Geld. - Ich hoffe, es war knapp genug.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank, es war knapp und sehr deutlich, wobei der G-BA ja selten darum gebeten wird, Dinge etwas langsamer umzusetzen. - Frau Klouche.

**Frau Prof. Dr. Mariam Klouche (Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. [DGKL]):** Ich bin - wie Frau Kollegin Dr. Nennstiel - berufenes Mitglied der Gendiagnostik-Kommission. Daher hatte ich Gelegenheit, in beiden Bereichen dieses wichtige Thema zu diskutieren. Wir von der DGKL begrüßen auch noch einmal ausdrücklich, dass Sie sich entschieden haben, das SCID-Screening als 14. Punkt zum Neugeborenen-Screening hinzuzunehmen. Das ist extrem wichtig, weil man zwar selten, aber durch klinische Maßnahmen nach sauberer Diagnostik hier Leben retten kann - da alle Kinder, die diese Erkrankung haben, ohne Therapie versterben.

Ich möchte zu vier Punkten kurz Stellung nehmen; danach wird meine Kollegin noch einen Punkt bringen.

Zur Qualifikation des Zentrums: Das verbleibt uns ein bisschen vage. Das gilt auch für die Kollegen - was wir im Vorfeld diskutiert haben - der speziellen immunologischen Einrichtungen mit 24-Stunden-Service. Hier sollte man ganz klare Kriterien definieren, was diese Zentren leisten sollen, welche Art Diagnostik und welche Art Qualifikation sie vorhalten sollen. Eine Einrichtung in dieser Form, muss man sagen, existiert so nicht. Das wäre dann alles im Rahmen irgendwelcher 24-Stunden-Labore an Kliniken der Fall, aber nicht unbedingt mit spezifischen Kenntnissen. Hier sollte also ergänzt werden.

Der zweite Punkt ist die Qualitätssicherung. Sie haben relativ viel dazu - auch Zahlen - geschrieben. 30 000 molekularbiologische Untersuchungen sollten durchgeführt werden. Aus unserer Sicht sind diese Dinge eigentlich klar geregelt. Der Facharzt für Laboratoriumsmedizin mit fünf Jahren Weiterbildung hat diese Qualifikation, er muss diese Dinge nicht extra nachweisen.

Die fachgebundene Qualifikation - hatten wir diskutiert - ist sehr speziell, gerade für genetische Untersuchungen; für die trifft dies ebenso zu. Und was die Qualitätssicherung in der Diagnostik angeht, ist wichtig, dass man hier einfach Bezug nimmt auf die EU-IVD-Richtlinie 2017/746, weil sie ganz klar regelt, welche Qualitätssicherungen hier bei den Ausgangsprodukten zu erfolgen haben. Das gilt natürlich genauso für die Inhouse-Methoden, die dann, wenn sie eben nicht CE-zertifizierte Ausgangsmaterialien verwenden, eben ein CE-Zertifikat haben und dieses entsprechend dieser EU-Richtlinie validieren müssen. Da wäre ein solcher Hinweis klarer und spezifischer als irgendeine vage Anzahl durchgeführter Analysen.

Ich komme zur Ergebnisqualität: Auch hier sehen wir es ähnlich wie der Kollege vor uns: Die Definition der Grenzwerte - in der Fachliteratur sind das ja Grenzwerte, die sich um Faktor 200 unterscheiden, die in den verschiedenen Ländern eingesetzt werden - kann man zum gegenwärtigen Zeitpunkt sicher nicht vorschreiben. Die hängen am Algorithmus, am verwendeten Test. Da sollte vorgeschrieben werden, dass eben jedes Labor dies zu validieren und zu begründen hat, warum es welchen Cut-off einsetzt. Das muss auch klar geschrieben werden, weil davon dann wieder der positive prädiktive Wert sehr stark abhängt und der Anteil an Nebenbefunden.

Hierzu möchte ich noch einmal klar sagen: Was die Nebenbefunde angeht, ist zu erwarten, dass sie wesentlich häufiger sind, also andere T-Zell-Defizienzen, die man hier finden kann. Auch hier ein Aspekt, der wichtig ist: Nach Gendiagnostikgesetz sind Sie verpflichtet, auch die Patienten über solche Nebenbefunde aufzuklären, die durchaus klinisch relevant sein können, die nützlich sind in diesem

Test, die auch miterfasst und therapiert werden sollten. Aber der Hinweis auf diese Nebenbefunde und die Aufklärungspflicht fehlt.

Der letzte Punkt, den ich bringen wollte, ist die Patienteninformation. Im Rahmen der Patienteninformation erläutern Sie eigentlich alle 13 Erkrankungen sehr schön. Beim SCID sind wir ein bisschen darüber gestolpert, dass die Dramatik dieser Erkrankung für die Eltern so nicht verständlich ist. Aus unserer Sicht sollte man hier klar hinschreiben, dass es eine Erkrankung ist, die ohne Behandlung nach 16 bis 18 Monaten unweigerlich tödlich verläuft, dass man hier mit einer frühzeitigen Transplantation helfen kann, hier die Prognose aber auch nur dann wirklich gut ist, wenn sie in den ersten dreieinhalb Lebensmonaten erfolgt. Diese Informationen müssen erfolgen, damit die Eltern auch erkennen, dass das etwas sehr, sehr Wichtiges ist.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Ganz herzlichen Dank, insbesondere auch für die präzisen und klaren Punkte.

**Frau Prof. Dr. Uta Ceglarek (Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. [DGKL]):** Ich möchte einen Punkt ergänzen, der auch uns besonders wichtig und auch schon benannt worden ist, den ich aber mit Zahlen unterlegen will. Es geht um die Akzeptanz des Neugeborenencreenings. Wer den Screeningreport einmal gesehen hat, weiß: Wir haben im Jahr ca. 700 000 Geburten und identifizieren 5 000 Kinder aus dem Screening als positiv. Es sind dann viel weniger, die dann wirklich unter den Status positiv fallen; es gibt eine Anzahl falsch-positiver Befunde, die wir einfach akzeptieren müssen.

Beim SCID-Screening werden erst einmal ca. 600 auffällige Kinder hinzukommen. Die Richtlinie endet derzeit an dem Punkt, dass gesagt wird: Wir haben das als Screeninglabor qualitätsgesichert durchzuführen und dann dem behandelnden Arzt zu übermitteln. - Wir wissen in Deutschland nicht, was dann aus den 5 000 Kindern geworden ist. Es gibt eine Vielzahl von Eltern, die das auch kritisch sehen. Wir müssen uns dessen einfach bewusst sein: Wenn wir nicht Strukturen für die Nachsorge schaffen, wird die Akzeptanz des Screenings, auch im Hinblick auf Erkrankungen, die hineinkommen sollen, einfach leiden, da Eltern keine Möglichkeit haben, in strukturierten Wegen in die Behandlung zu gehen. Es ist auch zentral zu überwachen, zu überprüfen: Wie effektiv ist denn das Screening, das Geld, das wir hier in Deutschland in die Hand nehmen, um die Vorsorge beim Neugeborenen durchzuführen?

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank auch Ihnen für den klaren Punkt. - Herr Dr. Speckmann.

**Dr. Carsten Speckmann (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. [DGKJ]):** Auch die DGKJ begrüßt den Vorschlag außerordentlich, ein Screening auf SCID mittels TREC einzuführen. Vieles, was wir auch in unserer Stellungnahme aufgegriffen haben, haben die Kollegen genannt. Ich möchte gern zwei Punkte noch einmal herausgreifen.

Der eine betrifft die Bestätigungsdiagnostik. Sie verweisen in den Ausführungen zur Kinderrichtlinie, dass auf bereits existierende Strukturen wie spezialisierte immunologische Labore und Behandlungszentrum zurückgegriffen wird. Ich glaube, es steht außer Frage, dass wir in Deutschland mehr als ausreichend spezialisierte Zentren und Labore für die Bestätigung und Behandlung dieser identifizierten Kinder haben. Es fehlt aber wirklich eine klare Zuweisungspolitik für diese Kinder. Es ist ganz wichtig und uns ein ganz großes Anliegen, dass hier vom G-BA auch eine Wegweiserfunktion für betroffene Eltern, aber auch die betroffenen Kliniken, die diese Kinder versorgen müssen, auf den Weg gebracht

wird, dass also die entsprechenden Strukturen auch gefunden werden. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen, auf die bislang gescreent wird, bieten wir ja auch für diese Kinder letztendlich eine Therapie an, die potenziell selber Risiken bietet: die Transplantation.

Auch die Differentialdiagnosen zum klassischen SCID müssen ganz sauber von Spezialisten herausgearbeitet werden. Und ein ganz entscheidender Faktor ist die Zeit, um Kinder sicher in diese Zentren zu bringen, bevor sie schwere Infektionen haben. Deswegen wäre uns ein wichtiges Anliegen, hier wirklich die Inhalte der Bestätigungsdiagnostik, die in internationalen Screenings, beispielsweise in den USA ja gut etabliert sind, mit einer guten evidenzbasierten Faktenlage, aber auch klare Kriterien für die Qualität von Diagnostik- und Behandlungszentren der Stufe 1 und Stufe 2, wie sie in Ihrem Richtlinienentwurf schon vorgedacht sind, konkreter zu benennen, denn mit diesen Inhalten erfüllen Sie im Augenblick keine Wegweiserfunktion. Das ist letztendlich für die effiziente Behandlung dieser Kinder ganz kritisch.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank, Herr Speckmann. - Wer möchte fortfahren? - Herr Dr. Fingerhut.

**PD Dr. Ralph Fingerhut (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening [DGNS]):** Ich möchte das von Herrn Speckmann und von Herrn Blankenstein Gesagte aufgreifen und ein bisschen die Erfahrung aus der Schweiz, die ich als Leiter des Schweizer Neugeborenencreenings mitbringe, einbringen. Da ist schon in der Beantragung für das SCID-Screening - auch für das Mukoviszidosescreening - das Behandlungszentrum einbezogen. Das heißt, in unserem SCID-Screening sind die Immunologen praktisch schon mit im Boot, die für die Behandlung und den ganzen Ablauf nachher geradestehen. Das ist natürlich in einem kleinen Land einfacher; wir haben nur ein Zentrum, wir haben nur ein Behandlungszentrum, das sein Netzwerk hat. Aber vom Prinzip her wäre die Anregung, sie beim Screening von vornherein mit ins Boot zu nehmen. Man sollte mit Blick auf die Zukunft im Hinterkopf haben, sie von vornherein einzubeziehen.

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank für diese Anregung. - Dann gebe ich weiter an Frau Dr. Nennstiel.

**Frau Dr. Uta Nennstiel (Gendiagnostik-Kommission Robert Koch-Institut [GEKO]):** Ich bin hier für die Gendiagnostik, bin aber auch in der DGNS und der DGKJ in dem Bereich aktiv. Der Gendiagnostik-Kommission ist sehr daran gelegen, dass in der Elterneinwilligung noch einmal darauf hingewiesen wird, dass es sich bei den meisten der gescreenten Erkrankungen um genetisch bedingte Erkrankungen handelt, daraus aber keine Aussage über familiäre Veranlagungen abgeleitet werden kann.

Das Zweite wäre, dass auf die Nebenfunde ausdrücklich hingewiesen wird, wie Frau Klouche schon gesagt hat.

Ein weiteres wichtiges Problem sehen wir darin, dass die Evaluation des Screenings erfolgen sollte und bereits in der Richtlinie ein Evaluationskonzept angedacht wird. Wir haben die Erfahrung gemacht, dass, wo das nicht der Fall ist - zum Beispiel beim Hörscreening oder auch bei Teilen des Stoffwechselscreenings -, gar nicht die Parameter dokumentiert werden, die man nachher für die Evaluation bräuchte, sodass die Evaluation gar nicht in dem Sinne durchgeführt werden kann, wie sie wissenschaftlich erforderlich wäre.

Der weitere große Punkt der Gendiagnostik-Kommission ist, dass wir auch ein Tracking oder eine Qualitätssicherung fordern, damit klar ist, wo die Kinder weiterbehandelt werden, wo sie diagnostiziert werden. Wir haben beim CF-Screening jetzt gesehen, dass man bei 40 Prozent der Kinder nicht weiß, wo

die sind. Das Gleiche trifft beim Hörscreening zu. Beim Stoffwechselscreening sind es etwa 20 Prozent, die gescreent werden und einen auffälligen Befund haben - und hinterher weiß niemand: Sind die in die weitere Diagnostik gekommen? Sind die behandelt worden, oder was ist aus ihnen geworden? Das ist uns ein großes Anliegen.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. - Wer möchte ergänzen?

**Frau Dr. Erna Domsgen (ImmunoIVD AB, Schweden):** Wir sind ein Kit-Hersteller. Uns ist es wichtig, noch einmal zu sagen, dass TREC und KREC oder das Screening auf TREC und KREC zusammen eine Verbesserung der Diagnostik darstellt.

Was das CE-zertifizierte Qualitätsmaterial angeht, was schon besprochen wurde, denken wir, dass hier noch einmal ausdrücklich gesagt werden sollte, dass die EU-IVD-Regeln auch für die Inhouse-Tests gelten, sodass wir denken, dass auf ein CE-zertifiziertes Kit zurückzugreifen die bessere Alternative darstellt. Auch in den USA, wo das SCID-Screening bereits vor mehreren Jahren eingeführt wurde, geht die Zahl der Inhouse-Tests zurück.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. - Weitere Ergänzungen? - Frau Klouche.

**Frau Prof. Dr. Mariam Klouche (Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e. V. [DGKL]):** Ich habe eine Sache vergessen. Uns war noch einmal aufgefallen: Sie hatten einen Evaluationszeitraum in zwei Jahren definiert. Bei der derzeitigen geschätzten Inzidenz werden wahrscheinlich nach zwei Jahren nicht ausreichend Fälle gefunden worden sein, um das sinnvoll statistisch auszuwerten. Selbst wenn man betrachtet, dass ja jetzt durch die Migration aus anderen Ländern, in denen die Prävalenz vielleicht durch Konsanguinität in der Ehe höher ist, würden wir vorschlagen, hier etwas mehr Zeit vorzusehen, bis man eine vernünftige Auswertung zum positiven Vorhersagewert und zu Nebenbefunden usw. macht.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Okay, ein wichtiger Hinweis. - Herr Blankenstein und dann Herr Fingerhut.

**Dr. Oliver Blankenstein (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening [DGNS]):** Ich möchte kurz, weil ich es im ersten Statement vergessen habe, zu den in der Richtlinie vorgeschlagenen Qualitätskriterien für einen Laborarzt ergänzen: Wir haben im Neugeborenen-Screening die besondere Situation, dass das traditionell aus der Kinderheilkunde kommt. Auch ich bin eher Kinderarzt - mit Zusatzqualifikation Labor. Es sind nicht alle fertige Fachärzte für Labormedizin, aber die Art und Weise, wie die Qualifikationskriterien da vorgeschlagen sind, ist weder zielführend noch realistisch. Man kann sicherlich Erfahrungen von etwa zwei Jahren fordern. Die Zahlen, denke ich, kann man erübrigen. Wenn die Methodik ausreichend akkreditierungsfähig evaluiert ist, hat jeder, der diese Methodik evaluiert hat, auch die Qualifikation. Ich glaube, wir können uns bei den wenigen Screeninglaboren, die wir haben, darauf verlassen, dass hier keiner sozusagen mit niedriger Qualifikation herangeht.

Zweiter Punkt: Wir müssen immer daran denken: Wir haben noch einen großen Bereich Neonatologie, Frühgeborenenmedizin, Intensivmedizin. Beim SCID-Screening werden wir da eine große Anzahl von „Wir-wissen-nicht-falsch-oder-richtig-Positiven“ haben. Insofern müssen wir uns überlegen, dass wir da umso mehr Strukturen brauchen - eine sichere Nachsorge, Nachverfolgung, Tracking -, um tatsächlich irgendwann zu wissen: Gibt es vielleicht Kinder, unter denen beim SCID-Screening so viele Falsch-Positive sind, dass es sich gar nicht lohnt, die zu einem bestimmten Zeitpunkt zu screenen?

Klassisches Beispiel: Wenn man zum Beispiel nach B-Zell-Erkrankungen guckt, wird da jedes früh infektionskranke Kind auffällig sein. Dann habe ich das Problem: Das Kind hat eine Infektion, ich habe ein auffälliges Screening - schlage ich jetzt Alarm oder nicht? - Das ist für mich als Neonatologen oder Kinderarzt ein riesengroßes Thema, und wir müssen da zusehen, dass wir in der ersten Evaluationsphase genau diese Daten der Nachverfolgung finden, um eben auch die klassischen methodischen Schwächen - wir haben immer mehr Frühgeborene in der 24. Wochen, die im Screening auffällige Ergebnisse haben - auszugleichen. Das wird mit dem SCID-Screening nicht anders sein.

**PD Dr. Ralph Fingerhut (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening [DGNS]):** Ein Nachsatz zur Evaluation - auch Erfahrung aus der Schweiz: Selbst für das Mukoviszidosescreening war ein Evaluationszeitraum primär von fünf Jahren angesetzt - und für das SCID-Screening auch. Das ist ein Zeitraum, der für das Mukoviszidosescreening genügend Fälle zusammenbringt, fürs SCID-Screening sicher gerade so. Ein kürzerer Zeitraum ist für das SCID-Screening sicher nicht sinnvoll.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. - Vieles davon wissen wir, wissen, dass es Ihnen am Herzen liegt. Vieles von dem ist in den Stellungnahmen auch deutlich geworden. Ich würde daher darum bitten, dass wir uns noch einmal darauf fokussieren: Gibt es neue Punkte? - Ich möchte dann gern noch die Möglichkeit für Fragen eröffnen. - Vielen Dank.

Nun richte ich mich an das Gremium: Gibt es Fragen, Kommentare?

**GKV:** Ich habe eine Frage zum Thema Evaluation. Wenn ich die Fragen und die Zielsetzungen sehe, dann ist beim Thema Evaluation wahrscheinlich nicht damit geholfen, die bestehende Dokumentation auszuweiten, sondern man bräuchte theoretisch eine personenbezogene längsschnittliche Dokumentation?

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Wer möchte die Frage beantworten? - Frau Nennstiel.

**Frau Dr. Uta Nennstiel (Gendiagnostik-Kommission Robert Koch-Institut [GEKO]):** Ich denke, für die unauffälligen Befunde brauchen Sie das immer nur kumulativ. Aber Sie brauchen für die auffälligen Befunde eine personenbezogene Längsschnittuntersuchung. Da wären fünf Jahre für Deutschland erst einmal sinnvoll bei der hohen Geburtenzahl; wir haben ja inzwischen 780 000 Geburten. Und es wäre eben wichtig, dass von vornherein klar ist, dass alle Punkte oder alle Schritte der Diagnostik dokumentiert sind: Wo ist das Kind zu welchem Zeitpunkt gewesen? Was ist dort durchgeführt worden? Und vor allem ist wichtig, dass es auch eine strukturierte Rückmeldung von den Kindern gibt, die nicht im Screening gefunden geworden sind.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** Vielen Dank. - Herr Blankenstein.

**Dr. Oliver Blankenstein (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening [DGNS]):** Kurze Ergänzung: Ich hatte darauf hingewiesen, dass wir nicht mit Verkündigung anfangen können, flächendeckend zu screenen. Wir sollten auch den Evaluationszeitraum dann nicht so hart an den Verkündigungszeitraum knüpfen, sondern etwas Luft lassen, sodass wir das auch wirklich flächendeckend eingeführt haben - sonst bekommen wir keine sauberen Daten.

**Vorsitzende Frau Dr. Lelgemann:** KBV, bitte.

**KBV:** Ganz kurz dazu: Wie viel Zeit brauchen Sie?

**Dr. Oliver Blankenstein (Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening [DGNS]):** Eigentlich müsste ich die Frage an meine kaufmännische Geschäftsführung weitergeben und mich erkundigen, wann die die Gelder freigeben. - Das kann ich so nicht sagen, aber ich denke, dass wir flächendeckend unter einem halben Jahr nicht am Start sein werden - und dann haben wir uns schon extrem Mühe gegeben. Ehrlich gesagt weiß ich noch nicht, wie ich in einem halben Jahr zwei teure Geräte von der Charité bekomme, aber: Ich werde kreativ sein!

**Vorsitzende Frau Dr. Leigemann:** Vielen Dank. - Weitere Fragen aus der Runde? - Ich sehe keine. Insofern kann ich mich nur bei Ihnen bedanken. Punktlandung - eine halbe Stunde! Vielen Dank noch einmal für die klare Positionierung und das Deutlichmachen der Ihnen besonders wichtigen Punkte. Herzlichen Dank, dass Sie hierhergekommen sind.

(Schluss der Anhörung: 11:31 Uhr)

### **Würdigung der Stellungnahmen:**

Die mündlichen Stellungnahmen enthalten keine neuen Hinweise oder Vorschläge, die nicht bereits Gegenstand der schriftlichen Stellungnahmen waren und im Rahmen der Würdigung zu entsprechenden Änderungen am Beschlussentwurf geführt haben. Somit ergibt sich aus den mündlichen Stellungnahmen für den Beschlussentwurf kein Änderungsbedarf.

Stand: 08.11.2018

Auszüge aus der Kinder-Richtlinie Abschnitt C, Kapitel I

**Fassung vom:** 18.06.2015 BAnz AT 18.08.2016 B1

**Letzte Änderung:** 19.10.2017 BAnz AT 15.03.2018 B2

**In Kraft getreten am:** 16.03.2018

## **I. Erweitertes Neugeborenen-Screening**

### **1. Allgemeine Bestimmungen**

#### **§ 13 Allgemeines**

(1) Das nach dieser Richtlinie durchzuführende erweiterte Neugeborenen-Screening dient der Früherkennung von angeborenen Stoffwechseldefekten, ~~und~~ endokrinen Störungen **und Immundefekten** bei Neugeborenen, die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden. Durch das Screening soll eine unverzügliche Therapieeinleitung im Krankheitsfall ermöglicht werden.

(2) Das Screening umfasst ausschließlich die in § 17 als Zielkrankheiten aufgeführten Stoffwechseldefekte, ~~und~~ endokrinen Störungen **und Immundefekte**.

#### **§ 14 Geltungsbereich**

Die Richtlinie gilt auf Grundlage von § 26 des SGB V für alle zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführten Neugeborenen-Screenings, unabhängig davon, welcher Leistungserbringer sie einleitet oder erbringt.

#### **§ 15 Anspruchsberechtigung**

Neugeborene haben Anspruch auf Teilnahme am erweiterten Neugeborenen-Screening entsprechend dieser Richtlinie.

#### **§ 16 Aufklärung und Einwilligung**

(1) Die Eltern (Personensorgeberechtigten) des Neugeborenen sind vor der Durchführung des Screenings eingehend und mit Unterstützung eines Informationsblatts entsprechend Anlage 3 durch den verantwortlichen Arzt (§ 19 Absatz 1) aufzuklären. Wird die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger geleitet, kann die Aufklärung durch diese erfolgen, wenn die Rückfragemöglichkeit an einen Arzt gewährleistet ist. Die Inhalte der Aufklärung sind vor der Untersuchung zu dokumentieren.

(2) Zu Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung gilt § 9 Gendiagnostikgesetz (GenDG). Die Aufklärung umfasst insbesondere Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der genetischen Untersuchung. Die Gendiagnostik-Kommission kann diese Inhalte in Richtlinien nach § 23 Absatz 2 Nummer 3 GenDG konkretisieren.

(3) Nach der Aufklärung ist eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen. Die Personensorgeberechtigten können auf die Bedenkzeit verzichten, so dass unmittelbar nach der Aufklärung die Einwilligung eingeholt und Blut

Stand: 08.11.2018

abgenommen werden kann. Die Einwilligung umfasst den Umfang der genetischen Untersuchung und den Umfang der mit der Filterpapierkarte weiterzugebenden personenbezogenen Daten. Die Einwilligung hat gegenüber der Person zu erfolgen, die die Aufklärung nach Absatz 1 durchgeführt hat und ist mit der Unterschrift zumindest eines Elternteiles (Personensorgeberechtigten) zu dokumentieren. Die Eltern erklären mit ihrer Einwilligung zum Screening, dass personenbezogene Daten an die Labore übermittelt werden dürfen. Als Nachweis der vorliegenden Einwilligung gegenüber dem durchführenden Labor gilt auch das Ankreuzen des entsprechenden Feldes auf der Filterpapierkarte. Die Einwilligung kann jederzeit schriftlich oder mündlich mit Wirkung für die Zukunft gegenüber der aufklärenden Person widerrufen werden.

## § 17 Zielkrankheiten und deren Untersuchung

(1) Im erweiterten Neugeborenen-Screening wird ausschließlich auf die nachfolgenden Zielkrankheiten gescreent:

1. Hypothyreose
2. Adrenogenitales Syndrom (AGS)
3. Biotinidasemangel
4. Galaktosämie
5. Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA)
6. Ahornsirupkrankheit (MSUD)
7. Medium-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (MCAD)
8. Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCHAD)
9. Very-Long-Chain-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (VLCAD)
10. Carnitinzyklusdefekte
  - a) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-I-Mangel (CPT-I)
  - b) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel (CPT-II)
  - c) Carnitin-Acylcarnitin-Translocase-Mangel
11. Glutaracidurie Typ I (GA I)
12. Isovalerianacidämie (IVA).
13. Tyrosinämie Typ I
14. Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)

(2) Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 1 bis 4 erfolgt mit konventionellen Laboruntersuchungsverfahren (Nummer 1 und 2 mittels immunometrischer Tests [Radioimmunoassays/Fluoroimmunoassays], Nummer 3 mittels eines photometrischen Tests, Nummer 4 mittels eines photometrischen und fluorometrischen Tests). Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 5 bis 13 wird mittels der Tandemmassenspektrometrie **und auf die Zielerkrankung Nummer 14 mittels quantitativer oder semi-quantitativer Polymerase Chain Reaction (PCR)** durchgeführt.

Für das SCID-Screening können als Messmethoden sowohl Testverfahren in Form von CE-zertifizierten Medizinprodukten als auch sogenannte hausinterne Standardprozeduren („In-house SOPs“) zur Anwendung kommen. Die Anwendung von hausinternen Standardprozeduren als Messverfahren setzt voraus, dass diese einer Qualitätssicherung in Form von Ringversuchen unterliegen.

Stand: 08.11.2018

(3) Die Untersuchung weiterer, nicht in Absatz 1 genannter Krankheiten ist nicht Teil des Screenings. Daten zu solchen Krankheiten sind, soweit technisch ihre Erhebung nicht unterdrückt werden kann, unverzüglich zu vernichten. Deren Nutzung, Speicherung oder Weitergabe ist nicht zulässig. Die im Rahmen des Screenings erhobenen Daten dürfen ausschließlich zu dem Zweck verwendet werden, die vorgenannten Zielkrankheiten zu erkennen und zu behandeln.

## **2. Verfahren**

### **§ 18 Grundsätze des Screening-Verfahrens**

(1) 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.

(2) Zur zuverlässigen Diagnose ist bei einem ersten auffälligen Befund sofort eine zweite Laboruntersuchung durchzuführen. Das Verfahren und die Verantwortlichkeiten sind dabei die gleichen wie bei der Erstbefundung. Ergibt auch die zweite Untersuchung einen auffälligen Befund, ist eine dem Befund angemessene unverzügliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung zu veranlassen. Nach Vorliegen eines abschließenden Ergebnisses (nach Kontrolle des auffälligen Erstbefundes in einer erneuten Blutprobe) soll eine genetische Beratung durch einen dafür qualifizierten Arzt/qualifizierte Ärztin angeboten werden, außer es liegt ein eindeutig negatives Ergebnis vor.

(3) Zwischen der Abnahme der Probe und der Übermittlung eines auffälligen Befunds sollen nicht mehr als 72 Stunden liegen.

### **§ 19 Durchführungsverantwortung**

(1) Der Leistungserbringer, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat, ist für die Durchführung des Screenings verantwortlich. Der Leistungserbringer (im Folgenden „Einsender“ genannt) hat das Labor mit der Analyse der zugesandten Proben zu beauftragen. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet, so soll sie/er in gegenseitigem Einvernehmen eine verantwortliche Ärztin/einen verantwortlichen Arzt benennen. Ist eine Benennung ausnahmsweise nicht möglich, hat die Hebamme/der Entbindungspfleger, das Screening in eigener Verantwortung durchzuführen, wenn die Rückfragemöglichkeit an eine Ärztin/einen Arzt gewährleistet ist. Durch die Probenübermittlung an eine/n nach § 23 berechnigte/n Laborärztin/Laborarzt wird dieser/diesem die Verantwortung für die Laboruntersuchungen nach § 17 und die Befundübermittlungen nach § 22 übertragen.

(2) Auch ohne Durchführungsverantwortung nach Absatz 1 hat sich die/der die U2-Früherkennungsuntersuchung beim Neugeborenen durchführende Ärztin/Arzt bei der Untersuchung zu vergewissern, dass die Entnahme der Blutprobe für das erweiterte Neugeborenen-Screening dokumentiert wurde. Ist das Screening nicht dokumentiert, so hat sie/er das Screening nach dieser Richtlinie anzubieten.

### **§ 20 Zeitpunkt der Probenentnahmen**

(1) Der optimale Entnahmezeitpunkt ist das Alter von 48 bis 72 Lebensstunden. Die Blutprobe soll nicht vor vollendeten 36 und nicht nach 72 Lebensstunden entnommen werden. In diesem Zeitfenster versäumte Probenentnahmen müssen unverzüglich nachgeholt werden.

(2) Bei Entlassung vor vollendeten 36 Lebensstunden oder Verlegung soll eine erste Probe entnommen werden. Ein früherer Untersuchungszeitpunkt als 36 Lebensstunden erhöht das

Stand: 08.11.2018

Risiko von falsch-negativen und falsch-positiven Befunden. Bei Entlassung vor 36 Lebensstunden müssen die Eltern (Personensorgeberechtigten) daher über die Notwendigkeit einer termingerechten zweiten Laboruntersuchung informiert werden.

(3) Die erste Probenentnahme soll vor einer Transfusion, Kortikosteroid- oder Dopamintherapie durchgeführt werden.

(4) Bei sehr unreifen Neugeborenen (Geburt vor vollendeten 32 Schwangerschaftswochen) muss außer dem Erstscreening nach Absatz 1 ein abschließendes Zweitscreening in einem korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen erfolgen.

## § 21 Probenentnahme und Probenbearbeitung

(1) Bei der Probengewinnung wird natives Venen- oder Fersenblut entnommen, auf speziell dafür vorgesehenes Filterpapier (Filterpapierkarte) aufgetropft und bei Raumtemperatur getrocknet. Die Berechtigung zur Blutentnahme richtet sich nach dem Berufsrecht des jeweiligen Leistungserbringers.

(2) Die Probenentnahme, die Angaben zum Neugeborenen und das Datum der Versendung der Blutprobe sind auf der Filterpapierkarte gemäß Anlage 4 und in geeigneter Weise auch im Kinderuntersuchungsheft zu dokumentieren, um die Überprüfung der erfolgten Blutentnahme im Rahmen der U2-Früherkennungsuntersuchung zu ermöglichen.

(3) Durch Festlegung geeigneter Maßnahmen ist die eindeutige Probenzuordnung zum Neugeborenen sicher zu stellen.

(4) Die Filterpapierkarte ist an eine/einen zur Durchführung der notwendigen Laborleistungen nach § 23 berechnigte Ärztin/berechnigten Arzt zu senden.

(5) Das Entnahme-Datum soll zugleich Proben-Versand-Datum sein.

(6) Die Ablehnung des Screenings oder der Tod des Neugeborenen vor einer möglichen ersten Blutentnahme nach § 20 sind auf leeren Filterpapierkarten zu dokumentieren und an das Screeninglabor zu senden.

## § 22 Befundübermittlung

(1) Wenn die Untersuchung aus der Blutprobe des Kindes im Labor den Verdacht auf das Vorliegen einer der Zielkrankheiten ergibt, ist der Einsender unverzüglich zu unterrichten und zur Entnahme einer Kontrollblutprobe aufzufordern. Dabei ist auf die Notwendigkeit einer schnellen, fachkompetenten Abklärung und Weiterbetreuung ausdrücklich und mit Bezug auf die befundene Zielkrankheit hinzuweisen. Dem Einsender ist zu empfehlen, schnellstmöglich Kontakt zu den Eltern (Personensorgeberechtigten) aufzunehmen. Außerdem sind ihm Kontaktmöglichkeiten (insbesondere Telefonnummern) zu den nächsterreichbaren Zentren mit Stoffwechselspezialisten oder Endokrinologen sowie spezialisierten immunologischen Einrichtungen mit 24-stündiger Erreichbarkeit mitzuteilen.

(2) Datum und Uhrzeit der Befundübermittlung, der Informationsempfänger und das vereinbarte Vorgehen sind zu dokumentieren.

(3) Für ihre Erreichbarkeit zum Zeitpunkt der möglichen Befundübermittlung sind die Telefonnummern und Adressen des Einsenders und Eltern (Personensorgeberechnigte) auf einem abtrennbaren Teil der Filterpapierkarte anzugeben. Die schriftliche Einwilligung der Personensorgeberechnigten gemäß § 16 umfasst grundsätzlich die Übermittlung der personenbezogenen Daten, insbesondere der Telefonnummer und Adresse, zum Zwecke der unmittelbaren Kontaktaufnahme im Sinne von Absatz 4. Nach abgeschlossener Diagnostik, Befundübermittlung und Abrechnung sind die Kontaktdaten unverzüglich zu löschen und die weiteren personenbezogenen Daten zu pseudonymisieren.

Stand: 08.11.2018

(4) Bei pathologischen Befunden erfolgt eine unverzügliche Befundweitergabe, mündlich und schriftlich, von der Laborärztin/vom Laborarzt an den Einsender. Im Falle der Nichterreichbarkeit des verantwortlichen Einsenders ist die Laborärztin/der Laborarzt berechtigt, den Befund unmittelbar den Personensorgeberechtigten mitzuteilen, wenn dies zur Abwendung unmittelbarer Gefahren für die Gesundheit des Kindes erforderlich ist und wenn deren schriftliche Einwilligung vorliegt. Die Laborärztin/der Laborarzt hat den Befund entsprechend Absatz 5 mitzuteilen.

(5) Der Einsender informiert unverzüglich die Eltern (Personensorgeberechtigten). Dabei ist auf die Notwendigkeit einer schnellen, fachkompetenten Abklärung und Weiterbetreuung ausdrücklich hinzuweisen. Datum und Uhrzeit der Befundübermittlung, der Informationsempfänger und das vereinbarte Vorgehen sind zu dokumentieren. Außerdem sind den Personensorgeberechtigten Kontaktmöglichkeiten (insbesondere Telefonnummern) zu den nächsterreichbaren Zentren mit Stoffwechselspezialisten oder Endokrinologen **sowie spezialisierten immunologischen Einrichtungen** mit 24-stündiger Erreichbarkeit mitzuteilen.

(6) Unauffällige Befunde werden dem Einsender schriftlich mitgeteilt. Die Eltern (Personensorgeberechtigten) werden ohne Vorliegen eines auffälligen Befundes nur auf ihre ausdrückliche Nachfrage vom Einsender informiert.

### **3. Genehmigung und Qualitätssicherung für Laborleistungen**

#### **§ 23 Genehmigung für Laborleistungen**

(1) Laborleistungen nach dieser Richtlinie dürfen nur nach Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung erbracht und abgerechnet werden, in deren Gebiet die Laborärztin/der Laborarzt zur Teilnahme an der vertragsärztlichen Versorgung zugelassen oder ermächtigt ist. Voraussetzung für die Genehmigung ist, dass die beantragende Ärztin/der beantragende Arzt ihre/seine fachliche Qualifikation nach § 24 nachweist, die Voraussetzungen nach § 25 für das Labor belegt, in dem sie/er die Laborleistungen erbringen will und das Labor die Anforderungen nach § 5 Absatz 1 Satz 2 Nummer 1 bis 4 GenDG erfüllt.

(2) Die Genehmigung ist unter der Auflage zu erteilen, dass die Laborleistungen nach dieser Richtlinie in einem Labor erbracht werden, das die Voraussetzungen des § 25 erfüllt und die Ärztin/der Arzt den Verpflichtungen zur Qualitätssicherung nach § 26 nachkommt.

(3) Die Genehmigung ist zu versagen, wenn trotz Vorliegens der in Absatz 1 Satz 2 geforderten Nachweise erhebliche Zweifel an der qualitätsgesicherten Erbringung der Laborleistungen bestehen. Die Zweifel können sich insbesondere daraus ergeben, dass die Verpflichtungen zur Qualitätssicherung nach § 26 in erheblichem Umfang verletzt wurden oder die Laborleistungen aus derselben Blutprobe an verschiedenen Standorten erbracht werden sollen (Verbot des Probensplittings) und dadurch eine qualitätsgesicherte und zeitgerechte Erbringung der Laborleistungen nicht gewährleistet ist.

(4) Die zuständige Kassenärztliche Vereinigung muss vor der Erteilung der Genehmigung und kann nach der Genehmigung die Labore nach vorheriger Anmeldung und mit Einverständnis einer/eines das Hausrecht ausübende/n Ärztin/Arztes begehren und auf das Vorliegen der Genehmigungsvoraussetzungen prüfen.

(5) Die Abrechnungsgenehmigung ist der/dem die Laborleistungen erbringende/n Ärztin/Arzt zu entziehen, wenn

- die Genehmigungsvoraussetzungen nach den Absätzen 1 und 3 nicht mehr vorliegen,
- die Auflagen nach Absatz 2 nicht erfüllt werden oder
- das Einverständnis zur Praxisbegehung versagt wird.

Stand: 08.11.2018

(6) Vor dem Entzug der Genehmigung und vor der Ablehnung des Antrags auf Erteilung einer Abrechnungsgenehmigung ist die Ärztin/der Arzt im Rahmen eines Kolloquiums anzuhören, und es soll eine angemessene Frist zur Beseitigung der Gründe für den Entzug der Abrechnungsgenehmigung gesetzt werden, die ein halbes Jahr nicht übersteigt. Satz 1 gilt nicht, wenn die Qualitätsmängel so gravierend sind, dass ein sofortiger Genehmigungsentzug geboten ist.

## § 24 Qualifikation der Laborärztin/des Laborarztes

(1) Die Erbringung der Laborleistungen nach dieser Richtlinie bedarf einer besonderen fachlichen Qualifikation der erbringenden Ärztin/des erbringenden Arztes, die sowohl spezielle Kenntnisse als auch Erfahrung in der Durchführung der Tandemmassenspektrometrie **und der quantitativen oder semi-quantitativen PCR** umfasst.

(2) Die besondere fachliche Qualifikation der Laborärztin/des Laborarztes gilt in der Regel als belegt, wenn sie/er

- a) die Gebietsbezeichnung für Laboratoriumsmedizin führen darf oder über die Fachkunde Laboruntersuchung oder die Zusatz-Weiterbildung fachgebundene Labordiagnostik verfügt und
- b) ihre/seine persönliche Erfahrung in der Erbringung von Tandemmassenspektrometrien **und quantitativen oder semi-quantitativen PCR** dadurch in geeigneter Weise belegt, dass sie/er entweder
  - die Erbringung von 20 000 Tandemmassenspektrometrien **und quantitativen oder semi-quantitativen PCR** für das Jahr glaubhaft macht, welches dem vorgesehenen Tag der Genehmigung vorausgeht, oder
  - die regelmäßige Erbringung von Tandemmassenspektrometrien **und quantitativen oder semi-quantitativen PCR** über einen Zeitraum von zwei Jahren glaubhaft macht, welche dem vorgesehenen Tag der Genehmigung vorausgehen. Bestehen Zweifel an der persönlichen Erfahrung in der Erbringung von Tandemmassenspektrometrien **und quantitativen oder semi-quantitativen PCR** sollen diese im Rahmen eines Fachkolloquiums u. a. anhand der Beurteilung einer Fallsammlung geklärt werden.

## § 25 Anforderungen an die Labore

(1) Zur Optimierung der internen Qualitätssicherung und der Logistik des Screenings sowie der Wirtschaftlichkeit ist eine Mindestzahl von 50 000 untersuchten Erstscreeningproben innerhalb eines Jahres und in einem Labor Voraussetzung für die Teilnahme am Screening. Die zuständige Kassenärztliche Vereinigung kann die Frist für die Erfüllung der Mindestzahlen in der Anfangsphase einmal um höchstens ein Jahr verlängern.

(2) Das Labor muss für die durchzuführenden Untersuchungen mit den entsprechenden technischen Einrichtungen ausgestattet sein und über qualifiziertes Personal verfügen. Diese organisatorisch-apparativen Voraussetzungen gelten mit einer Akkreditierung für medizinische Laborleistungen durch die Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH (DAkkS GmbH) als belegt.

(3) Die Genehmigung ist unter der Auflage zu erteilen, dass das Labor, in dem die Laborleistungen erbracht werden sollen, die folgenden Leistungen erbringt:

- Versendung der Filterpapierkarten an die Leistungserbringer, für die das Labor Laborleistungen nach dieser Richtlinie erbringt und
- Erstellung und vierteljährliche Aktualisierung eines Verzeichnisses der nächsterreichbaren Zentren mit pädiatrischen Stoffwechselspezialisten oder Endokrinologen **sowie spezialisierten immunologischen Einrichtungen** mit 24-stündiger Erreichbarkeit zur Information nach § 22 Absatz 1.

Stand: 08.11.2018

## **§ 26 Qualitätssicherung**

- (1) Die eindeutige Zuordnung der Proben und der Ergebnisse ihrer Untersuchung zu dem jeweiligen Neugeborenen ist sicherzustellen.
- (2) Die berufsrechtlichen Anforderungen an die persönliche Erbringung von Laborleistungen, insbesondere für die regelmäßige Überprüfung der ordnungsgemäßen Laborgeräthewartung und -bedienung durch das Laborpersonal, die persönliche Erreichbarkeit und die persönliche Überprüfung der Plausibilität der erhobenen Laborparameter nach Abschluss des Untersuchungsganges im Labor und § 5 GenDG sind zu beachten. Auf die Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen wird hingewiesen.
- (3) Es ist sicherzustellen, dass am Tage des Proben-Eingangs die Laboruntersuchung durchgeführt und pathologische Befunde übermittelt werden. Die Laborleistung ist zumindest von Montag bis Samstag vorzuhalten.
- (4) Die die Laborleistungen erbringenden Ärztinnen/Ärzte müssen im ersten Quartal jedes Jahres der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung einen Qualitätsbericht über ihre Leistungen nach dieser Richtlinie im vorangegangenen Jahr vorlegen. Der Bericht muss Angaben zu der untersuchten Zahl der Proben, der pathologischen Fälle, der Endbefunde, der Recall-Raten, Abnahme- und Versandzeiten und Angaben zur Befundübermittlung enthalten. Für die Leistungen innerhalb eines Labors kann ein gemeinsamer Bericht erstellt werden; die Angaben nach Satz 2 müssen aber auf die einzelne Ärztin/den einzelnen Arzt zurückführbar sein. Die Kassenärztlichen Vereinigungen stellen diese Berichte den Krankenkassen und dem G-BA zur Verfügung.

## **§ 27 Dokumentation der Laborleistungen**

- (1) Die Laborleistungen sind auf dem Mustervordruck nach Anlage 4 der eingesandten Filterpapierkarte zu dokumentieren.
- (2) Das Labor muss die Einhaltung der jeweils gültigen Datenschutzbestimmungen gewährleisten.
- (3) Restblutproben sind unverzüglich nach Abschluss der Ringversuche zur Qualitätssicherung nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, spätestens jedoch nach drei Monaten zu vernichten.

## **§ 28 Anpassung**

- (1) Spätestens zwei Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie soll der zuständige Unterausschuss des G-BA den Erfolg des erweiterten Neugeborenen-Screenings prüfen und erforderliche Änderungen der Bestimmungen empfehlen.
- (2) Die Erfüllung der Anforderungen an die Labore gemäß § 5 Absatz 2 GenDG (§ 23 Absatz 1 Satz 2) ist bis zum 1. Februar 2011 keine Voraussetzung für die Erteilung von Genehmigungen oder die Abrechnung von Laborleistungen.

Stand: 08.11.2018

### Anlage 3 Elterninformation zum Erweiterten Neugeborenen-Screening

#### ERWEITERTES NEUGEBORENEN-SCREENING

Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen ~~Störungen des Stoffwechselsdefekten, des Hormon- und des Immunsystems, und endokrinen Störungen und Immundefekten~~ bei Neugeborenen

Liebe Eltern,

die meisten Kinder kommen gesund zur Welt und bleiben es auch. Es gibt jedoch seltene angeborene Erkrankungen, die bei Neugeborenen noch nicht durch äußere Zeichen erkennbar sind. Diese Erkrankungen können bei ca. einem von 1 000 Neugeborenen auftreten. Unbehandelt können diese Erkrankungen zu **schweren Infektionen**, Organschäden, körperlicher oder geistiger Behinderung **oder sogar zum Tod** führen. Um diese Erkrankungen zu erkennen, wird eine Früherkennungsuntersuchung für alle Neugeborenen angeboten (**Erweitertes Neugeborenen-Screening**).

Warum werden Früherkennungsuntersuchungen durchgeführt?

**Diese Seltene** angeborenen Störungen ~~des Stoffwechsels und der Organfunktion und des Immunsystems~~ sollen rechtzeitig erkannt werden. Durch eine frühzeitige Behandlung möglichst bald nach der Geburt können die Folgen einer angeborenen Erkrankung dieser Kinder meist vermieden werden. Deshalb finden seit über 30 Jahren bei allen Neugeborenen Blutuntersuchungen statt. Diese ~~Stoffwechseluntersuchung—Untersuchung~~ wurde nun wesentlich verbessert, weitere behandelbare Erkrankungen sind in die Untersuchung eingeschlossen worden.

Wann und wie wird untersucht?

Im Laufe des zweiten bis dritten Lebenstages (36 bis 72 Stunden nach der Geburt), gegebenenfalls zusammen mit der zweiten Vorsorgeuntersuchung Ihres Kindes, der U2, werden wenige Blutstropfen (aus der Vene oder Ferse) entnommen, auf die dafür vorgesehene Filterpapierkarte getropft und nach dem Trocknen sofort zu einem Screeninglabor geschickt. Dort werden die Proben unverzüglich mit speziellen, sehr empfindlichen Untersuchungsmethoden untersucht.

Auf welche Krankheiten wird untersucht?

Hypothyreose, Adrenogenitales Syndrom (AGS), Biotinidasemangel, Galaktosämie, Phenylketonurie (PKU) und Hyperphenylalaninämie (HPA), Ahornsirupkrankheit (MSUD), Fettsäurestoffwechseldefekte (MCAD-Mangel, LCHAD-Mangel, VLCAD-Mangel), Carnitinzyklusdefekte, Glutaracidurie Typ I, Isovalerialacidämie, Tyrosinämie Typ I, **Schwere kombinierte Immundefekte (Severe combined Immunodeficiency, SCID)** (Krankheiten nachfolgend beschrieben).

In der Summe findet man bei ungefähr einem von 1 000 Neugeborenen eine angeborene Erkrankung. In den meisten der betroffenen Familien gab es vorher noch nie derartige Erkrankungen. Da die betroffenen Kinder bei der Geburt noch völlig gesund erscheinen können, ist das Neugeborenen-Screening wichtig, um die Kinder rechtzeitig vor schweren Erkrankungen und deren Folgen, wie z. B. Störungen der geistigen und körperlichen Entwicklung zu bewahren.

Aus dieser Untersuchung allein lassen sich keine Aussagen über familiäre Risiken ableiten.

Wer erfährt das Testergebnis?

In jedem Falle erhält der Einsender der Blutprobe innerhalb weniger Tage einen schriftlichen Befund vom Screeninglabor. In dringenden Fällen wird unverzüglich zusätzlich direkt mit Ihnen Kontakt aufgenommen. Geben Sie deshalb für die Testkarte Ihre Telefonnummer und Ihre Anschrift an, unter der Sie in den ersten Tagen nach der Geburt erreichbar sein werden. Früherkennung und Frühbehandlung für betroffene Neugeborene sind nur möglich, wenn alle

Stand: 08.11.2018

Beteiligten – Eltern, Klinik bzw. Kinderarzt und Screeninglabor – ohne Zeitverlust zusammenarbeiten, damit die Untersuchungsergebnisse rechtzeitig erhoben und kontrolliert werden. Unauffällige Untersuchungsergebnisse werden Ihnen nur auf Ihre persönliche Nachfrage hin mitgeteilt.

Was bedeutet das Testergebnis?

Das Ergebnis eines Screening-Testes ist noch keine ärztliche Diagnose. Mit dem Testergebnis können entweder die betreffenden untersuchten Störungen weitgehend ausgeschlossen werden, oder eine weitere diagnostische Untersuchung bei Verdacht auf eine Erkrankung erforderlich machen, z. B. durch eine Wiederholung des Testes. Eine Wiederholung eines Testes kann aber auch notwendig sein, wenn z. B. der Zeitpunkt der Blutabnahme nicht optimal war.

Können diese Krankheiten geheilt werden?

Alle genannten Stoffwechseldefekte, ~~und~~ endokrinen Störungen **und Immundefekte** sind angeboren und können **in den meisten Fällen** nicht geheilt werden. Jedoch können die Auswirkungen dieser angeborenen Störungen mit einer entsprechend frühzeitigen Behandlung vermieden oder zumindest vermindert werden. Die Behandlung besteht **z. B.** in einer Spezialdiät **oder** der Einnahme von bestimmten Medikamenten. **Stoffwechselspezialisten-Spezialisten** stehen für die Beratung und Betreuung im Verdachts- oder Krankheitsfall zur Verfügung.

Die Teilnahme am Neugeborenen-Screening ist freiwillig. Die Kosten der Untersuchung werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Das Ergebnis der Untersuchung unterliegt der ärztlichen Schweigepflicht und darf nicht ohne Ihre Einwilligung an Dritte weitergegeben werden.

Ihr Einverständnis umfasst nur die oben genannten Zielerkrankungen sowie die Weitergabe der personenbezogenen Angaben zur Durchführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings.

Wir sind mit der Durchführung der Untersuchung und der Übermittlung der hierfür vorgesehenen Angaben einverstanden.

Datum, Unterschrift mindestens eines/r Personensorgeberechtigten

Datum, Unterschrift aufklärende Person

**Seit dem Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes im Jahr 2010 werden von der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) beim Robert-Koch-Institut neu aufzunehmende Reihenuntersuchungen für genetisch bedingte Erkrankungen bewertet. Für die Reihenuntersuchungen auf Tyrosinämie Typ I und auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID) hat die GEKO die Einführung der Screenings befürwortet.**

Adrenogenitales Syndrom

Hormonstörung durch Defekt der Nebennierenrinde: Vermännlichung bei Mädchen, möglicher tödlicher Verlauf bei Salzverlustkrisen. Behandlung durch Hormongaben (Häufigkeit ca. 1/10 000 Neugeborene).

Stand: 08.11.2018

#### Ahornsirupkrankheit

Defekt im Abbau von Aminosäuren: geistige Behinderung, Koma, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Spezialdiät (Häufigkeit ca. 1/200 000 Neugeborene).

#### Biotinidasemangel

Defekt im Stoffwechsel des Vitamins Biotin: Hautveränderungen, Stoffwechselkrisen, geistige Behinderung, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Biotingabe (Häufigkeit ca. 1/80 000 Neugeborene).

#### Carnitinstoffwechseldefekte

Defekt im Stoffwechsel der Fettsäuren: Stoffwechselkrisen, Koma, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Spezialdiät (Häufigkeit ca. 1/100 000 Neugeborene).

#### Galaktosämie

Defekt im Verstoffwechseln von Milchzucker: Erblindung, körperliche und geistige Behinderung, Leberversagen, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Spezialdiät (Häufigkeit ca. 1/40 000 Neugeborene).

#### Glutaracidurie Typ I

Defekt im Abbau von Aminosäuren: bleibende Bewegungsstörungen, plötzliche Stoffwechselkrisen. Behandlung durch Spezialdiät und Aminosäuregabe (Häufigkeit ca. 1/80 000 Neugeborene).

#### Hypothyreose

Angeborene Unterfunktion der Schilddrüse: schwere Störung der geistigen und körperlichen Entwicklung. Behandlung durch Hormongabe (Häufigkeit ca. 1/4 000 Neugeborene).

#### Isovalerianacidämie

Defekt im Abbau von Aminosäuren: geistige Behinderung, Koma. Behandlung durch Spezialdiät und Aminosäuregabe (Häufigkeit ca. 1/50 000 Neugeborene).

#### LCHAD-, VLCAD-Mangel

Defekt im Stoffwechsel von langkettigen Fettsäuren: Stoffwechselkrisen, Koma, Muskel- und Herzmuskelschwäche, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Spezialdiät, Vermeiden von Hungerphasen (Häufigkeit ca. 1/80 000 Neugeborene).

#### MCAD-Mangel

Defekt bei der Energiegewinnung aus Fettsäuren: Stoffwechselkrisen, Koma, möglicher tödlicher Verlauf. Behandlung durch Carnitingabe, Vermeiden von Hungerphasen (Häufigkeit ca. 1/10 000 Neugeborene).

#### Phenylketonurie

Defekt im Stoffwechsel der Aminosäure Phenylalanin: Krampfanfälle, Spastik, geistige Behinderung. Behandlung durch Spezialdiät (Häufigkeit ca. 1/10 000 Neugeborene).

#### Tyrosinämie Typ I

Defekt im Stoffwechsel der Aminosäure Tyrosin: Bildung schädlicher Stoffwechselprodukte kann zu schwerwiegenden Schädigungen von Leber, Niere, Gehirn und/oder Nerven führen. Behandlung durch Spezialdiät in Kombination mit medikamentöser Behandlung mit Nitisinon (Häufigkeit ca. 1/135 000 Neugeborene).

#### Schwere kombinierte Immundefekte (SCID):

Völliges Fehlen einer Immunabwehr: bereits im Säuglingsalter hohe Infektanfälligkeit gepaart mit Infektionskomplika-tionen. Strenge hygienische Vorsichtsmaßnahmen. Therapie mit Knochenmark- oder Stammzelltransplantation, Enzy-mersatztherapie nur bei Adenosinadesaminase-Mangel oder Purinnukleosid-Phosphorylase-Mangel möglich. Verzicht

Stand: 08.11.2018

auf Stillen, Lebendimpfungen oder Transfusion unbehandelter Blutprodukte. Unbehandelt versterben die meisten betroffenen Kinder innerhalb von 1 bis 2 Jahren (Häufigkeit 1/32 500 Neugeborene).

Hinweis: Nicht bei allen oben genannten Erkrankungen kann die rechtzeitige Behandlung Krankheitsfolgen vollständig verhindern. Eine umgehende Behandlung ermöglicht dem betroffenen Kind in den meisten Fällen eine normale Entwicklung.