

Anlage zum Antrag der KBV auf Bewertung eines Screenings auf Sichelzellkrankheit bei Neugeborenen

gemäß § 135 Abs. 1 SGB V i. V. m. § 26 SGB V

Erstellt von:

Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich

Leitende Ärztliche Direktorin und Vorstandsvorsitzende der Universitätsmedizin Heidelberg

Universitätsklinikum Heidelberg

Im Neuenheimer Feld 672

69120 Heidelberg

Email: LAeD@med.uni-heidelberg.de

Telefon: 06221-564811

06221-564870

Unter Mitwirkung von:

Dr. med. Stephan Lobitz, MSc (federführend), Prof. Dr. med. Elisabeth Kohne, Dr. med. Claudia Frömmel, Prof. Dr. med. Holger Cario, Dr. med. Regine Grosse, Dr. med. Andrea Jarisch, Prof. Dr. med. Andreas Kulozik, Dr. med. Joachim Kunz

1 INHALT

1	Inhalt.....	2
2	Zusammenfassung.....	4
3	Zielsetzung des Antrags.....	5
4	Relevanz der Erkrankung.....	6
4.1	Hintergrund	6
4.2	Prävalenz: International	7
4.3	Prävalenz: Deutschland	7
5	Diagnose	11
6	Pathophysiologie und klinisches Bild	12
7	Spontanverlauf	13
8	Behandlung.....	14
8.1	Organisatorische Aspekte.....	14
8.2	Präventive Maßnahmen	15
8.2.1	Aufklärung und Infektionsprophylaxe.....	15
8.2.2	Früherkennung zerebrovaskulärer Komplikationen.....	15
8.3	Therapeutische Interventionen.....	15
8.3.1	Hydroxycarbamid	15
8.3.2	Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.....	16
8.3.3	Stammzelltransplantation	16
9	Methoden.....	16
9.1	Allgemeines	16
9.2	Zielkrankheiten.....	16
9.3	Zielpopulation.....	18
9.4	Probengewinnung	18
9.5	Untersuchungsmethoden.....	19
9.5.1	Allgemeines	19
9.5.2	Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC).....	19
9.5.3	Kapillarelektrophorese (CE).....	20
9.5.4	Tandemmassenspektrometrie (MS/MS)	20
9.6	Benachrichtigung und Konfirmationsdiagnostik	20
9.7	Qualitätssicherung.....	21
9.8	Leistungskennzahlen	22

10	Nutzen-/Risikoabwägung	22
11	Umgang mit Genträgern.....	22
12	Umgang mit Untersuchungsbefunden, die auf andere Hämoglobinopathien als die Sichelzellkrankheit hinweisen	23
13	Wirtschaftlichkeit	23
14	Priorisierung	24
15	Abschließende Stellungnahmen.....	24
15.1	zur Wertigkeit des Neugeborenen Screenings auf Sichelzellkrankheit.....	24
15.2	zur Sicherheit der Aussage	24
16	Literaturverzeichnis.....	25

2 ZUSAMMENFASSUNG

Die Sichelzellerkrankung (SCD) ist eine autosomal-rezessiv vererbte β -Hämoglobinopathie und global gesehen eine der häufigsten monogenen Erbkrankheiten. Sie kommt in Deutschland ausschließlich bei Menschen mit eigenem oder familiärem Migrationshintergrund vor. Die SCD ist biochemisch durch das Auftreten der Hämoglobinvariante S (HbS) charakterisiert, die das physiologische Haupthämoglobin A (HbA) weitgehend oder vollständig ersetzt. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften des HbS führen durch rezidivierende Gefäßverschlusskrisen zur akuten und chronischen Schädigung aller Organsysteme. Die SCD ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Im Säuglings- und Kleinkindalter bedeutsam sind vor allem

- die funktionelle Asplenie mit konsekutivem Risiko fulminant verlaufender, bakterieller Infektionen,
- akute Anämie-Episoden durch Milzsequestrationen, aplastische Krisen bei Parvovirus-B19-Infektion und akute Hämolyse
- sowie zerebrovaskuläre Komplikationen, insbesondere Schlaganfälle.

Eine SCD kann so schon in den ersten Lebensmonaten lebensbedrohliche Komplikationen verursachen, die aber durch vergleichsweise einfache Maßnahmen weitgehend verhindert werden können, wenn die Erkrankung des betroffenen Kindes bekannt ist. Aus dieser Beobachtung leitet sich die Indikation zum Neugeborenen-Screening (NBS) ab, das in zahlreichen Ländern innerhalb und außerhalb Europas teilweise seit Jahrzehnten praktiziert wird.

Ziel dieses Antrags ist die Einführung eines Neugeborenen-Screenings auf Sichelzellerkrankung in Deutschland.

Alle Neugeborenen sollen ungeachtet ihrer ethnischen Herkunft untersucht werden („universelles Screening“). Erwartet werden zirka 60-80 erkrankte Kinder pro Jahr. Das NBS auf SCD soll in das gut etablierte „Erweiterte Neugeborenen-Screening“ integriert werden. Eine zusätzliche Blutentnahme ist nicht erforderlich. In den vorhandenen Trockenblutproben sollen mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC), Kapillarelektrophorese (CE) oder Tandemmassenspektrometrie (MS/MS) die Anteile von HbA und HbS bestimmt werden. Sensitivität und Spezifität aller drei Messverfahren sind extrem hoch, was dadurch begründet ist, dass in der Regel nur qualitative Aussagen getroffen werden müssen. Die pathognomonische biochemische Konstellation der SCD ist der Nachweis von HbS bei gleichzeitigem Fehlen von HbA. Falsch-positive Befunde sind nur durch Prozessfehler wie Bedienfehler und Probenverwechslungen zu erwarten. Bestätigt sich ein positiver Befund durch eine Wiederholungsmessung der gleichen Probe mit der gleichen Methode, ist eine Vorstellung des Neugeborenen in einer Spezialambulanz zur Diagnosestellung aus einer zweiten Blutprobe vorgesehen. Die Kommunikation falsch-positiver Befunde an die Eltern oder Personensorgeberechtigten ist in anderen Ländern eine Rarität und muss auch in Deutschland vermieden werden. Die Kosten pro Probe unterscheiden sich nicht wesentlich zwischen den verschiedenen Messverfahren, sind aber insbesondere im Fall der MS/MS abhängig davon, ob die Anschaffung neuer Hardware erforderlich ist oder ob lokal freie Valenzen an vorhandenen Massenspektrometern bestehen. Für die Versorgung der Patienten stehen mindestens die 60 in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) organisierten Spezialkliniken und –ambulanzen zur Verfügung. Die Behandlung wird vom „GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankung“ koordiniert. Das Konsortium ist u.a. Herausgeber einer AWMF-S2k-

Behandlungsleitlinie sowie Betreiber eines Patientenregisters, das die Krankheitsverläufe der identifizierten Kinder und damit auch die Qualität des NBS prospektiv erfassen soll.

3 ZIELSETZUNG DES ANTRAGS

Diesem Antrag liegt eine aktuelle Aufbereitung der publizierten Originalarbeiten und Reviews zu Grunde. Vor dem Hintergrund der Schwere des Krankheitsbildes und aufgrund vieler Anhaltspunkte für den Effekt einer frühzeitigen Behandlung der betroffenen Kinder scheint es angesichts der verfügbaren diagnostischen Möglichkeiten geboten, eine Entscheidung über die Einführung eines NBS auf SCD in Deutschland herbei zu führen.

Eine Möglichkeit zur signifikanten Verbesserung der Behandlung von Patienten mit einer SCD ergibt sich durch den Betreuungs- und Behandlungsbeginn vor Auftreten der ersten Krankheitssymptome, das heißt, bevor die betroffenen Kinder den dritten Lebensmonat erreichen. Diese Möglichkeit kann nur durch die Identifikation kranker Kinder im Rahmen des NBS realisiert werden.

Primäres Ziel dieses Antrags ist daher die Früherkennung von Säuglingen mit einer SCD vor dem Auftreten klinisch feststellbarer Symptome. Das Vorhaben soll durch die Aufnahme der SCD in den Katalog der Zielkrankheiten des „Erweiterten Neugeborenencreenings“ (enthalten in der „Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern“ in der Fassung vom 18. Juni 2015, zuletzt geändert am 18. Mai 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 24.07.2017 B2) erreicht werden.

Durch die systematische Reihenuntersuchung von Neugeborenen soll sichergestellt werden, dass alle Patienten frühzeitigen Zugang zu einer spezialisierten hämatologischen Betreuung und damit zur bestmöglichen Behandlung haben. Die frühe Mortalität und Morbidität von Kleinkindern mit unerkannten SCD soll so reduziert und die Lebensqualität der Betroffenen verbessert werden.

Die Aufnahme der SCD in das deutsche NBS ist Teil eines Gesamtkonzeptes, das auf eine Verbesserung der Versorgung der Kinder und Jugendlichen mit einer SCD in Deutschland abzielt und das in Kooperation von Deutscher Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutscher Gesellschaft für Neugeborenencreening (DGNS) und Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) entwickelt worden ist. Es trägt den Resolutionen WHA59.20 der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vom 27.05.2006 und der Generalversammlung der Vereinten Nationen (UN) vom 22.12.2008 Rechnung, mit denen die WHO und die UN ihre Mitgliedsstaaten aufgefordert haben, nationale Präventions- und Behandlungsprogramme für die SCD zu erarbeiten. Der Antrag berücksichtigt zudem die Empfehlungen einer europäischen Expertenkommission, die im April 2017 im Rahmen einer europäischen Konsensuskonferenz mit Zustimmung des europäischen Referenznetzwerks (ERN) EuroBloodNet erarbeitet worden sind¹.

4 RELEVANZ DER ERKRANKUNG

4.1 HINTERGRUND

Die SCD wird autosomal-rezessiv vererbt. Verschiedene Genotypen sind beschrieben². Ihnen gemein ist die Mutation $HBB:c.20A>T$ („Sichelzell-Mutation“). Diese lässt sich homozygot oder *compound-heterozygot* in Kombination mit einer anderen Mutation im *HBB*-Gen (z.B. β -Thalassämie, HbC etc.) nachweisen. Die Sichelzell-Mutation liegt im Exon 1 des *HBB*-Gens, das die β -Kette des HbA kodiert. Bei Vorliegen der Sichelzell-Mutation wird eine als HbS bezeichnete Hämoglobin-Variante exprimiert, die das normale HbA weitgehend oder vollständig ersetzt. Die SCD ist damit der Gruppe der qualitativen Hämoglobinopathien zuzuordnen. Erkrankungen, die auf Veränderungen im *HBB*-Gen basieren, werden erst postnatal relevant, da das fetale Hämoglobin (HbF) keine β -Ketten enthält.

Die HbS-Synthese beginnt bei Kindern mit einer SCD in den letzten Wochen der Fetalentwicklung. Innerhalb des ersten Lebensjahres wird das pränatal dominierende HbF dann nahezu vollständig durch HbS ersetzt („Hämoglobin-Switch“). Krankheitssymptome sind erst zu erwarten, wenn signifikante HbS-Mengen nachweisbar sind. Dies ist nicht vor dem dritten Lebensmonat der Fall.

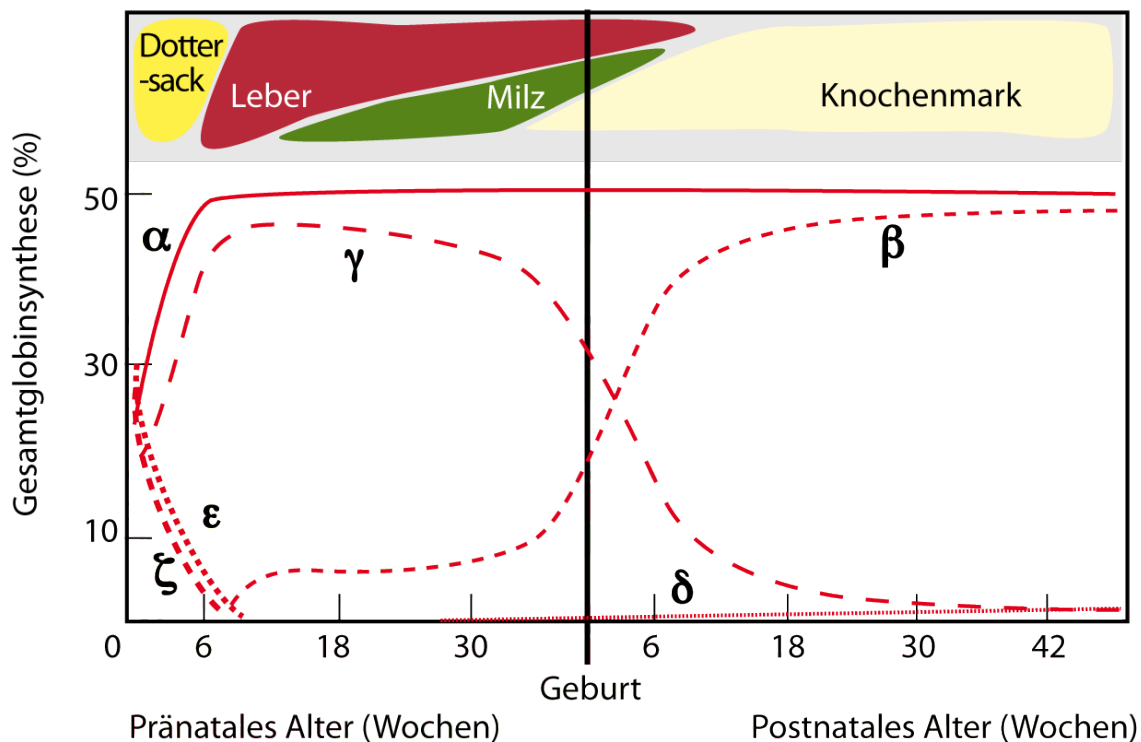


Abbildung 1: Synthese der verschiedenen Hämoglobinketten und deren Bildungsorte während der Schwangerschaft und perinatal (Quelle: Wikipedia Deutschland). Patienten mit einer SCD-Krankheit produzieren statt der physiologischen β -Ketten die β^S -Ketten-Variante β^S .

Unter dem Begriff „Sichelzellkrankheit“ fasst man alle **Phänotypen** mit Krankheitswert zusammen, bei denen der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin über 50% liegt. Häufige **Genotypen** sind die homozygote SCD (offizielle Nomenklatur: SCD-S/S), die Sichelzell-HbC-Krankheit (SCD-S/C) und die Sichelzell-/β-Thalassämie (SCD-S/β-Thalassämie), die je nach Restaktivität des Thalassämie-Allels in die HbS-β⁰-Thalassämie (SCD-S/β⁰-Thalassämie) und die HbS-β⁺-Thalassämie (SCD-S/β⁺-Thalassämie) unterteilt wird. Seltener gibt es auch *compound*-heterozygote Subtypen der SCD durch Kombination von HbS mit anderen anomalen Hämoglobinen (SCD-S/D^{Punjab}, SCD-S/O^{Arab}, SCD-S/Lepore). Die klinische Ausprägung einer SCD kann außerdem durch zusätzliche genetische Veränderungen sekundär modifiziert werden. Allgemein anerkannte Modifikatoren einer SCD sind koinzidente α-Thalassämien und die individuelle Fähigkeit, über das Säuglingsalter hinaus HbF zu produzieren (sog. hereditäre Persistenz fetalen Hämoglobins, HPFH)^{3,4}.

4.2 PRÄVALENZ: INTERNATIONAL

Die mittlere globale Prävalenz der HbS-Anlageträger beträgt 4,5%. HbS ist damit mit Abstand die häufigste Hämoglobin-Variante in der Weltbevölkerung⁵⁻⁷. Die geographische Verteilung ist gut bekannt: HbS findet sich in sehr großer Prävalenz in den Bevölkerungen West- und Ostafrikas mit Ausbreitung nach Zentralafrika, zum anderen im Nahen und Mittleren Osten sowie in Zentralindien und Malaysia. In den ursprünglichen Hauptverbreitungsgebieten in Afrika beträgt der Anteil von Anlageträgern lokal bis zu 45%, die Frequenz homozygot Erkrankter (SCD-S/S) beträgt dort bis zu 3%. Relevante Prävalenzen gibt es auch in bestimmten Regionen der ehemaligen Sowjetunion (Aserbaidschan, Georgien, Usbekistan). Im Mittelmeerraum ist die Verbreitung sehr unterschiedlich: in Spanien sind HbS-Genträger sehr selten, in Italien, Griechenland und der Türkei gibt es umschriebene Regionen, in denen mehr als ein Fünftel der Bevölkerung heterozygot ist^{5, 6, 8-11}. Aus den Regionen mit hoher Prävalenz erfolgte im 16. bis 19. Jahrhundert durch den Sklavenhandel und seit etwa 50 Jahren durch Flucht, Vertreibung und freiwillige Migration die Verteilung auf die gesamte Welt.

Die SCD ist global gesehen eine der häufigsten monogenen Erbkrankheiten überhaupt. Weltweit werden jährlich mindestens 300.000 betroffene Kinder geboren. In weiten Teilen Europas werden die Hämoglobinenerkrankungen - einschließlich der SCD - heute als endemische Krankheiten eingestuft⁶.

4.3 PRÄVALENZ: DEUTSCHLAND

Abgeschlossene epidemiologische Studien zur Prävalenz der SCD in Deutschland gibt es nicht. Kleinere Fallzahlen wurden zuerst in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts veröffentlicht und die Erkrankung als Rarität eingestuft¹². Ein zahlenmäßig größerer Überblick wurde erstmals in den von Kohne und Kleihauer veröffentlichten Daten der Ulmer Langzeitstudie (1971 bis heute) dargestellt¹³. Bezugsgröße waren 132475 Labordiagnosen des Ulmer Hämoglobinlabors (Referenzinstitution für die Hämoglobinopathie-Diagnostik in Deutschland). Mit dem Nachweis von mehr als 10000 HbS-Genträgern und weit über 3000 Patienten mit SCD konnte belegt werden, dass diese ein relevantes Gesundheitsproblem bei der heute in Deutschland lebenden Bevölkerung darstellen.

Schwere und mittelschwere Hämoglobinkrankheiten in Deutschland in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit

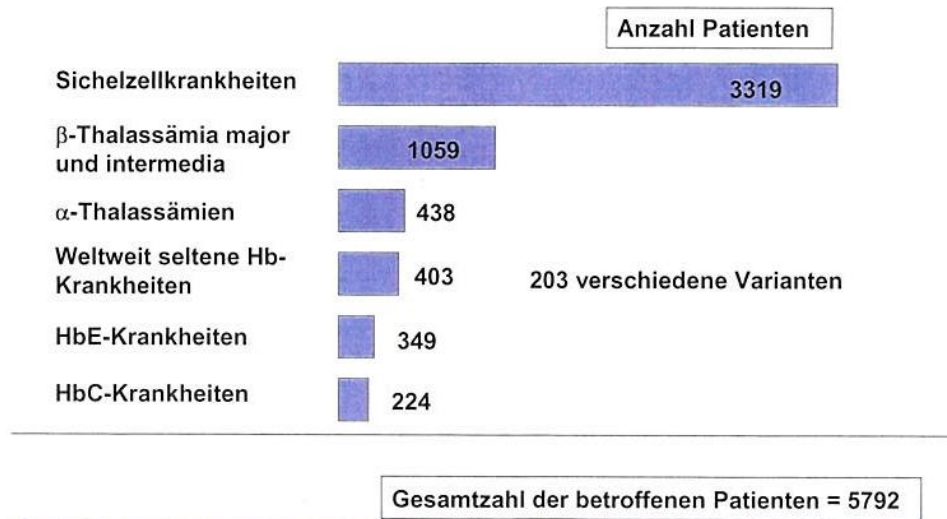


Abbildung 1: Absolute Häufigkeit der im Ulmer Hämoglobin-Labor diagnostizierten schweren und mittelschweren Hämoglobinopathien bei in Deutschland lebenden Patienten (Kohne, E., persönliche Kommunikation). Die Abbildung ergänzt die publizierten Daten der Ulmer Langzeitstudie¹³.

Genotyp	Phänotyp	Anteil %
HbSS	schwere SCD	66,0
HbSC	milde SCD	16,8
HbS β^+ -Thalassämien	milde SCD	9,1
HbS β^0 -Thalassämien	schwere SCD	5,3
HbSO Arab	schwere SCD	0,5
HbSD	variable Hämolysen Krisen	0,5
HbS Lepore	meist schwere SCD	0,2
HbSE	leichte SCD	0,1
HbS mit seltenen β -Varianten	sehr unterschiedlich	0,4
HbSS mit α -Thalassämien	modifizierte SCD	40% der HbSS-Fälle
HbSS mit HPFH	meist günstiger Einfluß	23% der HbSS-Fälle

Gesamtzahl der SCD-Diagnosen 3319 = 100 %

Tabelle 1: Ergebnisse der Ulmer Langzeitstudie - relative Häufigkeiten der verschiedenen Genotypen der Sichelzellkrankheit bei in Deutschland lebenden Patienten (Kohne E., persönliche Kommunikation)

Die Abbildung 2 veranschaulicht die Wohnorte der heterozygoten HbS-Genträger und der homozygoten Patienten. Es ist offensichtlich, dass diese über die gesamte Bundesrepublik verteilt sind, mit einer besonderen Häufung in den stark industrialisierten Ballungsgebieten und geringer Frequenz in den ländlichen Regionen.



Abbildung 2: Wohnorte der heterozygoten HbS-Genträger und der homozygoten Patienten (Kohne, E., persönliche Kommunikation)

Mit dem Anstieg der Einwanderung nach Deutschland in den letzten Jahren, besonders durch die Immigration aus Afrika, dem arabischen Raum, aus den europäischen Mittelmeerländern und der Türkei haben auch die Erkrankungszahlen in Deutschland enorm zugenommen. Alleine im Hämoglobin-Labor in Ulm wurden seit 2011 pro Jahr zwischen 40 und 50 Diagnosen einer SCD gestellt. Alle größeren Kinderkliniken beobachten eine deutliche Steigerung der Patientenzahlen (persönliche Kommunikation)^{14, 15}.

In der autochthonen deutschen Bevölkerung wurde das HbS bislang nicht beobachtet – weder die heterozygote Genträgerschaft, noch eine Form der Sichelzellerkrankheit –, auch nicht in der Nachkommenschaft aus partnerschaftlichen Verbindungen von Deutschen und Migranten.

Die Gesamtzahl der in Deutschland lebenden Patienten mit einer SCD könnte in einer Größenordnung von 3000-4000 liegen. Diese Schätzung beruht auf den von Kohne und Kleihauer publizierten Daten der Langzeitstudie des Ulmer Hämoglobin-Labors¹³ und einer im Oktober 2015 durchgeführten, unveröffentlichten Umfrage unter den 60 in der GPOH organisierten Kliniken. Die 24 Kliniken, die diese Anfrage beantwortet haben, betreuen im Mittel 24 Kinder (1-120) und Jugendliche, so dass angenommen werden kann, dass bundesweit etwa 1000-1500 Kinder und Jugendliche in diesen 60 Einrichtungen betreut werden.

Um die Epidemiologie und die klinischen Verläufe der SCD zu erfassen, hat die GPOH das „GPOH-Konsortium Sichelzellerkrankheit“ (Leiter: Dr. med. Joachim Kunz, Heidelberg) mit der Etablierung eines Patientenregisters beauftragt. Am 16.11.2015 hat das Register mit dem Einschluss der ersten Patienten begonnen. Durch das Register wird eine prospektive Dokumentation von Krankheitsverläufen unter den spezifischen Bedingungen des deutschen Gesundheitssystems sichergestellt.

In vier abgeschlossenen und einer laufenden Pilotstudie in Berlin (+/- Brandenburg), Hamburg und Heidelberg wurden insgesamt 172308 Neugeborene ohne Vorauswahl aufgrund ihrer ethnischen Herkunft untersucht („universelles NBS“) und 41 SCD diagnostiziert^{13, 16-18}. Sämtliche biochemisch erhobenen positiven Screeningbefunde konnten in der Konfirmationsdiagnostik molekulargenetisch bestätigt werden, d.h. alle Befunde waren richtig-positiv. Bis heute sind in Berlin keine Neudiagnosen bei Kindern gestellt worden, die im Studienzeitraum geboren und im Rahmen der Studien untersucht worden sind, d.h. es gibt bisher keine bekannten falsch-negativen Untersuchungsergebnisse (Nachbeobachtungszeit maximal 6,4 Jahre). In Hamburg und Heidelberg wurden die Untersuchungen anonymisiert durchgeführt, so dass Sensitivität und Spezifität nicht bestimmt werden konnten.

DGNS-Screeninglabor	Zeitraum	Untersuchte Neugeborene	Betroffene Neugeborene	Referenz
<i>Berlin ohne Brandenburg</i>	9/2011 bis 11/2012	34084	14	¹⁷
<i>Heidelberg</i>	10/2012 bis 01/2013	37838	3	¹⁸
<i>Hamburg</i>	01/2013 bis 05/2014	16697	8	¹⁶
<i>Berlin mit Brandenburg</i>	11/2015 bis 09/2016	29079	7	Publikation in Vorbereitung
<i>Berlin mit Brandenburg</i>	seit 11/2016	54610	9	Studie läuft noch
Summe		172308	41	

Tabelle 2: Ergebnisse der abgeschlossenen und laufenden Pilotstudien zum Neugeborenen-Screening auf Sichelzellerkrankheit in Deutschland. Der Studienzeitraum bezeichnet den offiziellen Studienbeginn und das offizielle Ende. Innerhalb des Studienzeitraums wurden aber aus unterschiedlichen Gründen nicht alle Kinder untersucht. So erklärt sich die Abweichung zu den höheren Geburtenzahlen im gleichen Zeitraum.

Pro Jahr werden in Deutschland wahrscheinlich etwa 60-80 Kinder mit einer SCD geboren. Alle Erkrankten haben einen eigenen oder einen familiären Migrationshintergrund¹³. Alle Kliniken beobachten seit einigen Jahren eine deutliche Zunahme der Erkrankungszahlen, die auch auf den Flüchtlingszustrom zurückgeführt wird. Ein weiterer Anstieg der Patientenzahlen durch Zuwanderung und durch die Geburt von betroffenen Kindern innerhalb der Flüchtlingspopulation ist zu erwarten.

5 DIAGNOSE

Die Diagnose einer SCD erfolgt biochemisch durch eine Hämoglobin-Trennungsmethode. Pathologische Befunde sollen mit einer biochemischen Zweitmethode oder molekulargenetisch bestätigt werden^{1, 19, 20}. Die Diagnose ist bei reifen Neugeborenen und Frühgeborenen ab der 32. Schwangerschaftswoche (und damit präsymptomatisch) zuverlässig möglich.

Einer großen jamaikanischen Studie (n=305) sind bei einem Drittel alle Kinder mit einer Homozygotie für HbS (SCD-S/S) erkrankungsspezifische Symptome bis zum Ende des ersten Lebensjahres und bei einem weiteren Drittel bis zum Ende des zweiten Lebensjahres²¹ vorhanden.

Zu der Frage, wann die SCD in Deutschland üblicherweise diagnostiziert wird, gibt es bislang nur die wenigen Informationen aus dem neuen GPOH-Register (Abb. 3). Die meisten Erkrankungen werden demnach im Vorschulalter erkannt. Manchmal wird die Diagnose aber auch erst bei Schulkindern, Adoleszenten und jungen Erwachsenen gestellt.

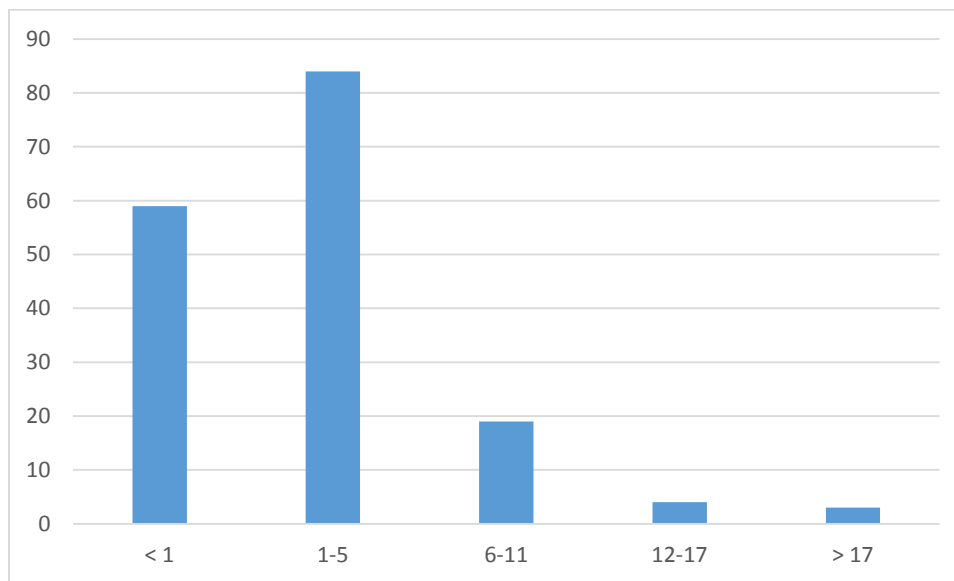


Abbildung 3: Alter bei Diagnose von 169 Patienten mit einer SCD in Deutschland (Quelle: GPOH-Register Sichelzellerkrankheit). Die Diagnose wird in Deutschland häufig spät gestellt.

Die SCD ist eine sehr komplexe Erkrankung, die alle Organsysteme betrifft. Viele Patienten haben bei der Erstvorstellung bei einem Hämatologen schon zahlreiche Besuche verschiedenster Fachärzte hinter sich. Fünf von 38 (13,2%) zufällig im Rahmen einer studentischen Hausarbeit an der Charité ausgewählten Patienten wurden im Rahmen einer lebensbedrohlichen Komplikation diagnostiziert. In der gleichen Kohorte wurde das Alter bei Diagnose untersucht. Es lag im Mittel bei 37,2 Monaten. Das jüngste Kind war bei Diagnose sechs Wochen alt (bei bekanntem Index-Patienten in der Familie), das älteste hatte

gerade sein siebtes Lebensjahr vollendet und bereits multiple Schmerzkrisen erlitten (*unpublizierte Daten*).

Die Daten des ersten Berliner Pilotprojektes zum Neugeborenen Screening¹⁷ suggerieren bei Vergleich mit den in Berlin tatsächlich regelmäßig behandelten Patienten, dass es zahlreiche Kinder und Jugendliche geben könnte, bei denen trotz fortgeschrittenen Alters noch keine Diagnose gestellt wurde oder die sich nicht in hämatologischer Spezialbetreuung finden.

6 PATHOPHYSIOLOGIE UND KLINISCHES BILD

Das zentrale pathophysiologische Ereignis der SCD ist die Polymerisierung von deoxygeniertem HbS. Die Polymerisierung von HbS führt zu einer mechanischen Schädigung von Erythrozyten und zu einer reduzierten Flexibilität der roten Blutzellen. Folgen sind ein deutlich verkürztes Überleben der Erythrozyten *in vivo* durch eine ausgeprägte intra- und extravasale Hämolyse. Außerdem kommt es zum Verschluss kleinster Blutgefäße durch die unflexiblen Zellen (Mikroinfarkte). Diese Infarkte sind häufig mit stärksten Schmerzen und mit der akuten und chronischen Schädigung sämtlicher Organe verbunden. Daneben gibt es ausgeprägte Wechselwirkungen zwischen diesen beiden pathophysiologischen Phänomenen^{2,22}.

Eine unbekannte oder unbehandelte SCD ist für die betroffenen Kinder mit lebensbedrohlichen Risiken durch akute Komplikationen verbunden²³⁻²⁷. Diese sind insbesondere

- a) schwere Infektionen durch bekapselte Bakterien im Sinne einer OPSI (*overwhelming postsplenectomy infection*) aufgrund der krankheitstypischen funktionellen Asplenie
- b) akute, teils foudroyant verlaufende Hämoglobin-Abfälle durch
 - Milzsequestrationen
 - aplastische Krisen (z.B. bei Parvovirus-B19-Infektion)
 - akute Hämolysen (insbesondere bei fieberhaften Infektionen)
- c) akute Thoraxsyndrome (respiratorische Insuffizienz durch fehlende Perfusion von Lungenarealen)
- d) Schlaganfälle.

Darüber hinaus entwickeln fast alle Patienten schwere chronische Organschäden, die aber für die Begründung eines Neugeborenen Screenings nur sehr begrenzte Relevanz haben und daher nicht ausführlich erläutert werden sollen²⁸. Allerdings gibt es Erkrankungsverläufe, die mit verhältnismäßig wenigen oder sogar ohne Akutkomplikationen einhergehen und bei denen die Patienten keine Blutbildauffälligkeiten aufweisen, die zur Zufallsdiagnose führen. Oligosymptomatische Erkrankungen werden gelegentlich erst spät diagnostiziert und manchmal bis ins Adoleszenten- oder gar bis ins Erwachsenenalter übersehen, während sich unerkannt vital bedrohliche, chronische Komplikationen wie ein pulmonaler Hypertonus entwickeln. Auch diese Patienten würden von einer Frühdiagnose im Rahmen eines Neugeborenen Screenings profitieren.

7 SPONTANVERLAUF

In Afrika sterben bis heute regional bis zu 90% aller Kinder mit einer SCD vor Vollendung des fünften Lebensjahres²⁹. In den westlichen Ländern mit strukturierten Behandlungsprogrammen, die meist ein Neugeborenencreening beinhalten, liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit einer SCD bis zum 18. Geburtstag bei >95%^{23, 25, 26}.

Die SCD ist auch in den hoch entwickelten westlichen Ländern mit einer erheblich verkürzten Lebenserwartung assoziiert^{30, 31}. Die Lebensqualität bis zum frühzeitigen Tod ist häufig schlecht. Die meisten Patienten versterben an kardiopulmonalen und renalen Komplikationen der Grunderkrankung^{32, 33}. Gegenwärtig wird die SCD in Deutschland häufig nicht im Totenschein dokumentiert, so dass sich die Erkrankung in den Todesursachenstatistiken nicht widerspiegelt.

Für Länder mit Gesundheitssystemen, die mit dem deutschen vergleichbar sind, gibt es die meisten Daten zum Spontanverlauf der SCD aus den USA. Sie wurden überwiegend im Rahmen der *Cooperative Study of Sickle Cell Disease (CSSCD)* erhoben. In der CSSCD hatten Patienten mit einer SCD und einem Geburtsdatum vor 1975 eine Wahrscheinlichkeit von 79%, ihren 20. Geburtstag zu erleben³⁴⁻³⁶. Patienten mit einem Geburtsdatum nach 1975 hatten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 89% bis zum 20. Geburtstag. Die Geburtskohorte ab 1983 erlebte ihren 18. Geburtstag mit einer Wahrscheinlichkeit von 94%²⁵. Die meisten Todesfälle wurden in der CSSCD in der Gruppe der Ein- bis Dreijährigen beobachtet³⁴.

Die verbesserte Überlebenswahrscheinlichkeit wird überwiegend dem Neugeborenencreening zugeschrieben, das in einzelnen US-Staaten bereits Anfang der 1970er Jahre eingeführt wurde und seit 1987 allgemein empfohlen ist. Seit Mai 2006 untersuchen alle US-Bundesstaaten alle Neugeborenen auf SCD^{37, 38}.

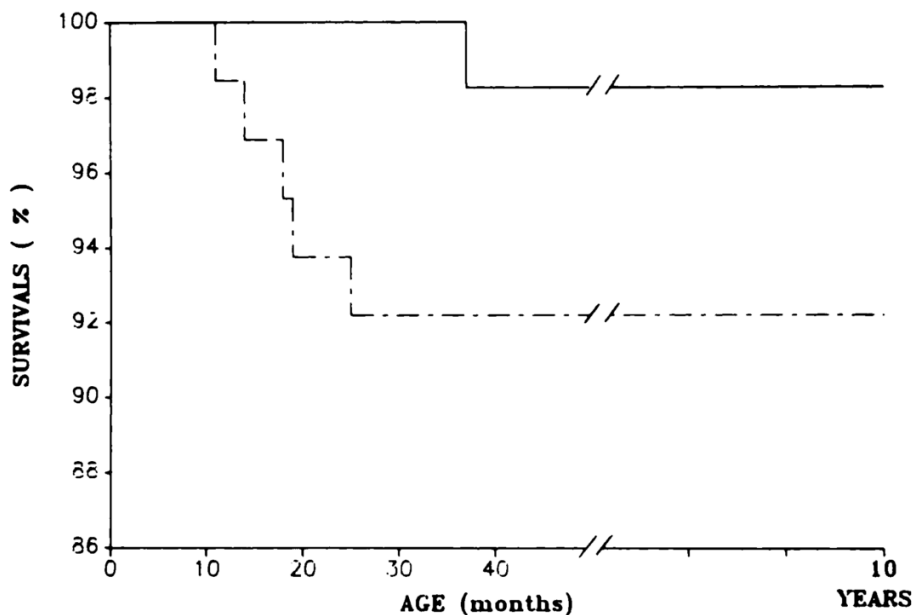


Abbildung 4: Verbesserte Wahrscheinlichkeit, das Kleinkindalter zu überleben für Kinder, die im Rahmen des amerikanischen Neugeborenencreening-Programms auf SCD identifiziert wurden³⁸.

In Jamaica erreichten vor den prophylaktischen Interventionen, die im Rahmen der *Jamaican Cohort Study* eingeführt wurden, 27% der Kinder und Jugendlichen ihren 15. Geburtstag nicht. Dieser Anteil konnte innerhalb eines Jahrzehnts auf 16% gesenkt werden. Die meisten Todesfälle ereigneten sich in der Gruppe der Kinder mit einem Lebensalter von 6-12 Monaten^{21, 24, 39}.

In Europa gibt es staatliche Neugeborenen-Screening-Programme auf SCD u.a. im gesamten Vereinigten Königreich⁴⁰⁻⁴², in Frankreich (inkl. Übersee-Gebieten)⁴³⁻⁴⁵, den Niederlanden⁴⁶⁻⁴⁸, Spanien^{49, 50} und in einigen großstädtischen Ballungsräumen Belgiens⁵¹⁻⁵⁴. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Pilotprojekte, die der Vorbereitung nationaler Programme dienen (z.B. in Italien^{55, 56} und Irland⁵⁷)¹.

8 BEHANDLUNG

Die Qualität der Behandlung eines Kindes mit einer SCD ist in hohem Maße von einer frühen Diagnose abhängig. So können Komplikationen vermieden oder in einem frühen Stadium erkannt werden. Alleine durch die umfassende Beratung der Eltern und präventive Maßnahmen lässt sich bei den meisten Patienten eine erhebliche Reduktion kritischer Komplikationen und Todesfälle erreichen. Die Indikation zu einer Hydroxycarbamid-Therapie sollte frühzeitig gestellt werden⁵⁸⁻⁶¹. Gleiches gilt für die Entscheidung zur Stammzelltransplantation^{62, 63}. Die Häufigkeit lebensbedrohlicher Ereignisse und die Frequenz chronischer Beschwerden kann auf diese Weise reduziert werden. Bestimmte Patienten benötigen akut oder regelmäßig Bluttransfusionen.

8.1 ORGANISATORISCHE ASPEKTE

Zur Behandlung von Kindern mit SCD stehen in Deutschland mindestens 60 in der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie organisierte Kliniken mit hämato-onkologischen Spezialabteilungen zur Verfügung. Die „Vereinbarung des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Maßnahmen zur Qualitätssicherung für die stationäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit hämato-onkologischen Krankheiten gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser („Vereinbarung zur Kinderonkologie“)" sieht vor, dass in jeder dieser Kliniken mindestens drei Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit der Anerkennung für den Schwerpunkt „Kinder-Hämatologie und -Onkologie“ tätig sind. In den großen Kliniken gibt es bis zu 20 Mitarbeiter mit dieser Anerkennung. Es steht daher eine ausreichende Anzahl an Kliniken mit der notwendigen fachlichen Qualifikation der Mitarbeiter und der apparativen Ausstattung für die Betreuung von Patienten mit SCD zur Verfügung.

Das „GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit“ (bestehend aus Vertretern der Universitätsklinika Berlin, Frankfurt, Hamburg, Heidelberg und Ulm sowie dem Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße in Köln; www.sichelzellkrankheit.info) übernimmt die Koordinierung sämtlicher Maßnahmen, die zur weiteren Verbesserung der Diagnostik und der Therapie der SCD in Deutschland erforderlich sind. Es ist ein von der Vollversammlung der GPOH-Mitglieder gewähltes Gremium mit dem Auftrag, das nationale Behandlungskonzept für Kinder und Jugendliche mit einer SCD kontinuierlich weiterzuentwickeln.

Seit dem 01.01.2015 gibt es eine AWMF-Behandlungsleitlinie für Kinder und Jugendliche mit einer SCD auf S2-Niveau, die in kritischen Fällen zur Entscheidungsfindung herangezogen werden kann und die das allgemeine Vorgehen internationalen Standards entsprechend vereinheitlicht. Darüber hinaus steht das Konsortium beratend zur Verfügung. Regelmäßige Fallkonferenzen sind Teil seines Beratungskonzeptes.

Eine spezifische Zertifizierung im Sinne eines „Behandlungszentrums für Patienten mit Sichelzellerkrankung“ gibt es in Deutschland bislang nicht.

8.2 PRÄVENTIVE MAßNAHMEN

8.2.1 Aufklärung und Infektionsprophylaxe

Mit vergleichsweise einfachen Maßnahmen kann die Morbidität und Mortalität im Säuglings- und Kleinkindalter durch Komplikationen einer SCD erheblich reduziert werden. Alleine die gründliche Aufklärung über die Grunderkrankung und eine Anbindung an eine hämatologische Spezialabteilung reduzieren die Morbidität und Mortalität signifikant^{38, 64-67}. Die Eltern müssen über das erhöhte Infektionsrisiko ihrer Kinder informiert sein und für eine umgehende ärztliche Vorstellung bei Fieber sorgen. Sie müssen die Symptome einer akuten Anämie erkennen können und in der Lage sein, selbständig eine Milzpalpation durchzuführen, um zuhause eine Milzsequestration diagnostizieren zu können. Das stark erhöhte Schlaganfall-Risiko und die Symptome eines Schlaganfalls müssen den Eltern bekannt sein.

Eine entscheidende prognostische Rolle spielt außerdem die Infektionsprophylaxe durch konsequente Einhaltung der Impfungen für Menschen mit eingeschränkter/ohne Milzfunktion wie sie unter www.asplenie-net.org hinterlegt sind. Außerdem sollen alle Kinder mit einer SCD ab dem dritten Lebensmonat bis zum Ende des fünften Lebensjahres eine Dauer-Penicillinprophylaxe erhalten^{38, 66, 68-73}. Kinder mit einer SCD benötigen einen Notfallausweis.

Die vorab beschriebenen prophylaktischen Maßnahmen sollten spätestens zum Ende des zweiten Lebensmonats eingeleitet werden.

8.2.2 Früherkennung zerebrovaskulärer Komplikationen

Kinder und Jugendliche mit einer SCD haben ein massiv erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Die kumulative Inzidenz zerebrovaskulärer Komplikationen mit assoziierter neurologischer Symptomatik lag in einer großen amerikanischen Studie bei 11% bis zum 20. Lebensjahr^{74, 75}. „Stille“ Infarkte, d.h. Hirninfarkte ohne offensichtliche neurologische Symptomatik, sind noch erheblich häufiger. Ihre kumulative Inzidenz bis zum 14. Lebensjahr liegt bei ca. 40%⁷⁵⁻⁷⁷.

Kinder mit einem Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse können über Flussbeschleunigungen in den Hirnbasisarterien, die in der transkraniellen Dopplersonografie (TCDS) darstellbar sind, frühzeitig identifiziert werden. Durch eine Behandlungsintensivierung in Form von regelmäßigen Erythrozytentransfusionen kann bei diesem Risikokollektiv das Schlaganfallrisiko um etwa 90% gesenkt werden. Die TCDS-Untersuchungen sollten ab dem zweiten Lebensjahr begonnen werden⁷⁶. Zu diesem Zeitpunkt ist die Diagnose einer SCD aber bei vielen Patienten noch gar nicht gestellt worden.

8.3 THERAPEUTISCHE INTERVENTIONEN

8.3.1 Hydroxycarbamid

Eine Behandlung mit Hydroxycarbamid wird heute unter Beachtung der Zulassungseinschränkungen für nahezu alle Patienten mit einer SCD empfohlen⁷⁸. Die Behandlung ist ab dem neunten Lebensmonat effektiv und sicher^{61, 79}. Hydroxycarbamid ist in Europa ab dem dritten Lebensjahr zur Behandlung der

SCD zugelassen. Es reduziert die Frequenz vieler akuter Komplikationen und die Anzahl der Krankenhausaufenthalte von Patienten mit SCD. Es erhöht außerdem die Lebenserwartung^{59, 60, 80-82}.

8.3.2 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

Die Transfusion von Erythrozyten gesunder Spender ist bei zahlreichen akuten und chronischen Komplikationen der SCD die Therapie der Wahl^{83, 84}. Insbesondere können sämtliche Formen lebensbedrohlicher Hämoglobin-Abfälle (z.B. durch Milzsequestration, aplastische Krise, akute Hämolyse) sowie Schlaganfälle und akute Thoraxsyndrome erfolgreich behandelt werden. Bei adäquater und rechtzeitiger Anwendung der Transfusionstherapie kommt es in der Regel nicht zu lebensbedrohlichen Situationen.

Patienten mit einer SCD benötigen bei einer Erythrozytentransfusion einen erweiterten Abgleich zwischen den Blutgruppenmerkmalen des Blutspenders und des Patienten, da sonst ein hohes Risiko einer Alloimmunisierung besteht⁸⁵⁻⁸⁸. Schlimmstenfalls kann diese zu lebensbedrohlichen Transfusionsreaktionen führen.

8.3.3 Stammzelltransplantation

Mit der Stammzelltransplantation steht für einen Teil der Patienten mit einer SCD heutzutage eine kurative Therapieoption zur Wahl, die bei Verfügbarkeit eines adäquaten Spenders frühestmöglich und unabhängig vom klinischen Verlauf der individuellen Erkrankung zur Anwendung kommen sollte⁸⁹⁻⁹². Akute Komplikationen und chronische Organschäden können durch eine Stammzelltransplantation vermieden werden. Die Wahrscheinlichkeit eines ereignisfreien Überlebens liegt bei Vorhandensein eines HLA-identen familiären oder nicht-familiären Spenders heutzutage bei über 90%^{62, 63, 93-95}. Es gibt außerdem Hinweise, dass sich die Funktion bereits geschädigter Organe nach Stammzelltransplantation wieder (partiell) erholen kann^{96, 97}. Idealerweise wird eine Stammzelltransplantation vor dem Auftreten irreversibler Organschädigungen durchgeführt, also möglichst im Vorschulalter.

9 METHODEN

9.1 ALLGEMEINES

Die Früherkennung der SCD vor dem Auftreten klinisch relevanter, möglicherweise lebensbedrohlicher Symptome ist primäres Ziel des geplanten Neugeborenen Screenings. Nach aktuellem, vielfach publiziertem Wissensstand existiert heute eine bewährte Auswahl geeigneter Methoden der hochspezialisierten Hämoglobinopathie-Diagnostik, die auch für das SCD-Screening zur Anwendung kommen kann. Derzeit bevorzugt werden - als klassische konventionelle Methoden für Hämoglobinanalysen - die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und die Kapillarelektrophorese (CE) sowie als innovative Methode die Tandem-Massenspektromie (MS/MS) diskutiert. Alle drei Verfahren finden aktuell Anwendung in nationalen Neugeborenen Screening-Programmen. Am verbreitetsten ist dabei die HPLC.

9.2 ZIELKRANKHEITEN

SCD werden autosomal-rezessiv vererbt und sind durch die Mutation HBB:c.20A>T charakterisiert. Diese Mutation führt phänotypisch zur Hämoglobinvariante HbS und kommt meist homozygot vor (SCD-S/S). Es gibt aber auch *compound* heterozygot und extrem selten dominant vererbte Erkrankungen. Neben der

HbS-Mutation haben die Betroffenen dann eine zweite Mutation *in trans* oder *in cis*. Insgesamt wurden bislang 14 verschiedene Genotypen beschrieben, die zum klinischen Bild einer SCD führen². Die meisten sind **sehr selten** (Tabelle 1). Häufig ist dagegen die Kombination der HbS-Mutation mit einer β^0 -Thalassämie-Mutation (SCD-S/ β^0 -Thalassämie) oder mit einer Mutation für die Hämoglobinvariante HbC (SCD-S/C).

Primäre Zielerkrankungen sind die drei häufigen und klinisch relevanten Genotypen der SCD:

- SCD-S/S (HbSS-Krankheit, früher: „Sichelzellanämie“)
- SCD-S/ β^0 -Thalassämien
- SCD-S/C

Die Zielerkrankungen haben gemeinsam, dass sich im Blut der betroffenen Neugeborenen neben dem fetalen Hämoglobin (HbF) HbS nachweisen lässt, aber kein HbA. **Diese Konstellation ist pathognomonisch für die SCD.**

Außerdem liefern die seltenen Genotypen

- SCD-S/ $\delta\beta$ -Thalassämie
- SCD-S/HPFH

das Hämoglobinmuster „FS“. Sie werden daher aus praktischen Gründen ebenfalls als primäre Zielerkrankungen definiert.

Bei den SCD-S/ β^+ -Thalassämien ist eine residuelle HbA-Produktion unterschiedlichen Ausmaßes nachweisbar. Bei einer hohen HbA-Restproduktion sind diese Erkrankungen nur schwer von einem Heterozygotenstatus zu unterscheiden, bei dem ebenfalls die Hämoglobin F, A und S nachgewiesen werden können. Allerdings hat ein heterozygoten Neugeborenes in der Regel mehr HbA als HbS, während ein Kind mit einer SCD-S/ β^+ -Thalassämie normalerweise mehr HbS als HbA hat. Die vorgeschlagenen Methoden ermöglichen daher in der Regel trotzdem eine Detektion von HbS/ β^+ -Thalassämien.

Andere Genotypen sind so selten, dass eine Identifikation in Ermangelung von Positivkontrollen und Kalibrierreagenzien nicht sicher vorausgesetzt werden kann, häufig aber dennoch gelingt.

Zusammenfassend können folgende Erkrankungen nur mit verminderter Sensitivität diagnostiziert werden und sind daher **sekundäre Zielerkrankungen**:

- SCD-S/ β^+ -Thalassämien
- SCD-S/E-Krankheit
- SCD-S/D^{Punjab}-Krankheit
- SCD-S/O^{Arab}-Krankheit

9.3 ZIELPOPULATION

Alle in Deutschland geborenen Kinder sollen ungeachtet ihrer ethnischen Herkunft und damit ungeachtet ihres persönlichen Risikoprofils untersucht werden.

Die Ermittlung der ethnischen Herkunft eines Kindes ist praktisch aufwändig und setzt voraus, dass die Eltern bereit sind, derart persönliche Informationen im Kontext des Neugeborenen Screenings preiszugeben, die dann auch noch schriftlich festgehalten werden. Werden nur Neugeborene mit einer klar definierten ethnischen Herkunft untersucht, so wirkt das stigmatisierend und potentiell benachteiligend. Umgekehrt könnten Kinder aber auch dadurch benachteiligt werden, dass sie nicht untersucht werden, weil sie keiner mutmaßlichen Risikopopulation angehören, aber trotzdem betroffen sind. Viele Familien mit Migrationshintergrund sind schon über mehrere Generationen in Deutschland, so dass das Erkrankungsrisiko eines neugeborenen Kindes nicht mit einer ausreichenden Sicherheit aufgrund der mutmaßlichen ethnischen Herkunft, seiner Hautfarbe oder gar seines Namens abgeschätzt werden kann. In einem gerichteten Screening werden daher immer Erkrankungsfälle übersehen⁹⁸. Vor diesen Hintergründen genügt ein gerichtetes Screening nicht mehr den heutigen medizinischen und ethischen Ansprüchen.

Aus wirtschaftlicher Sicht war ein gerichtetes Neugeborenen Screening in den 1990er Jahren in England in den Regionen günstiger, wo weniger als 1 von 2000 Babys von einer SCD betroffen war. Inzwischen ist das Screening günstiger und die medizinische Versorgung von vermeidbaren Komplikationen teurer geworden. Außerdem berücksichtigt die genannte Kalkulation nicht die Folgekosten durch übersehene Erkrankungen. Die für eine wirtschaftliche Überlegenheit eines universellen Screening gegenüber einem gerichteten Programm notwendige Prävalenz wird in Deutschland dennoch aller Voraussicht nach nicht erreicht werden^{99,100}. Um eine vollständige Identifikation erkrankter Neugeborener sicherzustellen und eine Stigmatisierung bestimmter Risikogruppen zu vermeiden, ist dennoch ein universelles Screening aller in Deutschland geborenen Kinder indiziert.

In den Augen der Antragsteller verbietet sich, dass gerade in Deutschland ein selektives Screening auf der Grundlage der ethnischen Herkunft der Probanden eingeführt wird, zumal diese Diskussion in den meisten Ländern zugunsten eines universellen Ansatzes beendet ist.

Für Frühgeborene, transfundierte Neugeborene und medikamentös behandelte Kinder gelten die allgemeinen Vorgaben des „Erweiterten NBS“ (s. AWMF-Leitlinie 024/012)¹⁰¹.

9.4 PROBENGWINNUNG

Das Neugeborenen Screening auf SCD kann als zusätzliche Untersuchung auf das etablierte Neugeborenen Screening-Programm aufgesetzt werden. Die in der AWMF-Leitlinie 024/012 „Neugeborenen Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien“ beschriebenen Anforderungen an die Gewinnung der Trockenblutproben sind für ein Screening auf SCD ausreichend und müssen nicht modifiziert werden. Für das SCD-Screening ist von höchster Relevanz, dass die Trockenblutprobe vor einer Bluttransfusion entnommen wird, um Verfälschungen durch transfundierte Erythrozyten zu vermeiden.

Je nach angewandeter Messmethodik wird für die Untersuchung ein Stanzling aus der Trockenblutkarte von 3,2 mm oder 3,8 mm Durchmesser für die eigentliche Messung benötigt.

9.5 UNTERSUCHUNGSMETHODEN

9.5.1 Allgemeines

Von den etablierten Methoden zur Hämoglobinopathiediagnostik sind nur die Tandemmassenspektrometrie (MS/MS) und die molekulargenetische Untersuchung geeignet, eine Hämoglobinvariante wie HbS eindeutig zu identifizieren, da es in allen anderen Hämoglobin-Trennungsverfahren Hämoglobine mit gleichen oder sehr ähnlichen physikochemischen Eigenschaften gibt. Daten aus dem kalifornischen Screening-Programm zeigen jedoch, dass es mit Blick auf die Falsch-Positiv-Rate nicht zwingend notwendig ist, bereits im Screening-Prozess mit zwei unterschiedlichen Methoden zu arbeiten¹⁰². Im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik sollte jedoch eine zweite Methode zur Anwendung kommen¹.

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC) und die Kapillarelektrophorese (CE) sind international die gebräuchlichsten Messverfahren im Rahmen des Neugeborenen Screenings auf SCD. Eine CE-Zertifizierung der Verfahren liegt vor. Die MS/MS findet erst seit wenigen Jahren Anwendung für diese Indikation, liefert aber sehr viel versprechende Ergebnisse. Alle Verfahren, auch die MS/MS, arbeiten mit einem internen Standard und internem Qualitätskontrollmaterial. Die externe Qualitätskontrolle kann durch Teilnahme an internationalen Qualitätssicherungsprogrammen externer Qualitätssicherer sichergestellt werden. Ein nationales Programm zur externen Qualitätssicherung (INSTAND e.V.) existiert und zertifiziert Labore für die erfolgreiche Teilnahme an den jährlich durchgeführten Ringversuchen.

9.5.2 Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC)

Benötigte apparative Ausstattung: z.B. Bio-Rad Variant II, Puncher (3,2 mm), Multikanalpipette, feuchte Kammer, Plattenschüttler (Raumtemperatur), Zentrifuge mit Platteneinsatz

Die HPLC ist international die gebräuchlichste aller im Neugeborenen Screening auf SCD angewendeten Methoden^{20, 103, 104}. Sie kann als „Goldstandard“ angesehen werden. Die Sensitivität der HPLC liegt bei 99,9% und obwohl die Spezifität theoretisch geringer sein müsste, weil es andere Hämoglobine mit einem Laufverhalten gibt, das HbS gleicht, lag sie *in praxi* im kalifornischen Screeningprogramm bei 2,2 Millionen untersuchten Kindern auch bei 99,9%. Der Anteil der falsch-positiven und falsch-negativen Untersuchungsergebnisse lag jeweils bei 0,01%¹⁰². Auf der Grundlage dieser exzellenten Daten werden alle Screeningproben in Kalifornien nur mittels HPLC untersucht, d.h. auffällige Proben werden mittels HPLC kontrolliert. Eine Zweitmethodik kommt erst im Rahmen der Konfirmationsdiagnostik zum Einsatz.

Bei der HPLC werden die verschiedenen Hämoglobine anhand ihrer Ladungseigenschaften aufgetrennt. Mittels einer mobilen Phase, die durch eine Säule (stationäre Phase) gepumpt wird, werden sie dann separiert. Durch Änderung der Ionenstärke und des pH-Wertes des Puffers können sie getrennt eluiert werden und spektrophotometrisch detektiert und quantifiziert werden. In einem standardisierten Verfahren ist die Retentionszeit für einzelne Hämoglobinfraktionen reproduzierbar und damit zur Identifikation geeignet. HbF, HbA, HbS, HbD und HbE zeigen distinkte Retentionszeiten und charakteristische Chromatogramme. Zusätzlich werden die relativen Anteile einzelner Hämoglobinfraktionen ermittelt. Automatisierte Systeme sind geeignet, einen hohen Probendurchsatz zu verarbeiten.

9.5.3 Kapillarelektrophorese (CE)

Benötigte apparative Ausstattung: z.B. Sebia Capillarys 2, Puncher (3,8 mm), Multikanalpipette mit variablen Spitzenabständen, feuchte Kammer

Die CE ist international ebenfalls eine gut etablierte Methode im Neugeborenen-Screening auf SCD. Im Hinblick auf Testgütekriterien gibt es jedoch deutlich weniger Daten. Die CE scheint aber ähnlich sensitiv und spezifisch zu sein wie die HPLC¹⁰⁵⁻¹⁰⁸.

Bei der CE werden Proteine aufgrund ihrer Ladungseigenschaften getrennt. Hierbei macht man sich - neben den Wanderungseigenschaften im elektrischen Feld - den elektroosmotischen Fluss zu Nutze, um eine Separierung der Proteine zu erreichen. Die Zeiten der Detektion werden in Zonen eingeteilt, denen einzelne Hämoglobine zugeordnet werden können. HbF, HbA, HbS, HbD und HbE können separiert werden und zeigen charakteristische Pherogramme. Zusätzlich werden die relativen Anteile einzelner Hämoglobinfraktionen ermittelt. Automatisierte Systeme sind geeignet, einen hohen Probendurchsatz zu verarbeiten.

9.5.4 Tandemmassenspektrometrie (MS/MS)

Benötigte apparative Ausstattung: z.B. Sciex 4000 QTRAP, Puncher (3,2 mm), Multikanalpipette, feuchte Kammer, Plattenschüttler mit Möglichkeit der 37°C-Inkubation, Zentrifuge mit Platteneinsätzen

Die MS/MS ist die neueste Hochdurchsatzmethode im Neugeborenen-Screening auf SCD. Sie rückt international und auch in Deutschland zunehmend in den Vordergrund. Im Hinblick auf die Sensitivität und die Spezifität scheint die MS/MS ähnlich gute Werte erreichen zu können wie HPLC und CE¹⁰⁹⁻¹¹¹. In der noch unpublizierten zweiten Berliner Pilotstudie wurden bei einem Vergleich von MS/MS und CE eine vollständige Übereinstimmung der Ergebnisse (n=29079) gefunden.

Die MS/MS erlaubt die Identifizierung und relative Quantifizierung von für unterschiedliche Hämoglobinvarianten spezifischen Peptiden nach Trypsinverdau aus Trockenblut^{41, 109, 112, 113}. Eine zusätzliche Kopplung der MS/MS an eine HPLC ist nicht erforderlich. Aberrante Peptide werden quantifiziert, in dem sie in ein Verhältnis zu anderen Proteinfragmenten in der Probe gesetzt werden. Wales hat sich als erstes Land der Welt entschlossen, die MS/MS als Screeningmethode auf SCD einzuführen⁴¹. Das entsprechende Protokoll ist so optimiert, dass es nur Hämoglobinprofile mit Krankheitswert identifiziert, während in der HPLC und CE auch Heterozygote auffällige Profile liefern, die zumindest einer visuellen Inspektion bedürfen. Das walisische Protokoll entspricht daher am besten dem Grundgedanken des deutschen Gendiagnostikgesetzes, nämlich asymptotische Genträger gar nicht erst zu identifizieren.

Ein Nachteil der Methodik ist, dass sie in jedem Labor nach lokalen Gegebenheiten angepasst werden muss. Insbesondere müssen die *cut-off*-Werte, die zur Identifikation auffälliger Proben genutzt werden, lokal etabliert werden.

9.6 BENACHRICHTIGUNG UND KONFIRMATIONSDIAGNOSTIK

Die SCD unterscheidet sich von den anderen Zielerkrankungen im Neugeborenen-Screening insofern, als dass eine Behandlungsindikation nicht schon in den ersten Lebensstagen besteht, sondern erst nach zwei bis drei Lebensmonaten. Dem entsprechend kann mehr Zeit zur Absicherung eines positiven Screeningbefundes vor Übermittlung an die Sorgeberechtigten aufgewendet werden, ohne dadurch die Gesundheit des Neugeborenen zu gefährden. Die Benachrichtigung der Eltern oder der Personensorgeberechtigten soll daher erst erfolgen, wenn eine auffällige Probe auch in einer

Wiederholungsmessung auffällig bleibt. „Auffällig“ sind alle Proben mit einem Hämoglobinmuster, das mit einer SCD vereinbar ist, insbesondere mit den Mustern „FS“ (d.h., es sind nur die Hämoglobine HbF und HbS nachweisbar) und „FSC“ (d.h., es sind nur die Hämoglobine HbF, HbS und HbC nachweisbar).

Die Benachrichtigungsstrukturen sind dabei identisch mit denen des bestehenden „Erweiterten Neugeborenen Screenings“. Mit dem positiven Screeningbefund soll die Vorstellung in einer hämatologischen Spezialabteilung empfohlen werden, die möglichst wohnortnah zum betroffenen Neugeborenen liegt. Dort soll die Diagnosesicherung durch ein in der Hämoglobinopathie-Diagnostik ausgewiesenes Speziallabor veranlasst werden. Die Konfirmationsdiagnostik sollte mit einer anderen Methode als die Screeninguntersuchung durchgeführt werden (z.B. HPLC bei Screening mittels MS/MS). Ein positiver Befund in der Konfirmationsdiagnostik sollte dann auch noch molekulargenetisch bestätigt werden.

Die Diagnosesicherung soll so schnell wie möglich nach Mitteilung des positiven Screeningbefundes, spätestens aber zur U3-Untersuchung erfolgen. Das Ergebnis der Konfirmationsdiagnostik soll innerhalb von fünf Werktagen, der molekulargenetische Befund innerhalb von zehn Werktagen verfügbar sein.

Beim ersten Termin **nach der Diagnosesicherung** müssen die Eltern zu folgenden Themen aufgeklärt werden:

- Penicillinprophylaxe und Impfungen
- Verhalten bei Fieber
- Symptome der Anämie
- Milzpalpation

Aus Qualitätssicherungsgründen sollte eine Meldung aller Patienten an das „GPOH-Register Sichelzellerkrankheit“ angestrebt werden. Die Meldung obliegt einem der behandelnden Ärzte (Kinderarzt oder Hämatologe) und erfordert die umfassende Aufklärung der Sorgeberechtigten des Patienten sowie deren schriftliches Einverständnis. Die entsprechenden Aufklärungs- und Einwilligungsunterlagen sind auf www.sichelzellerkrankheit.info online verfügbar.

9.7 QUALITÄTSSICHERUNG

Für das NBS auf SCD gelten grundsätzlich die gleichen Qualitätsindikatoren wie für das bestehende NBS-Programm im Hinblick auf die Probenentnahme und die Befundberichte. Es wird eine obligate Voraussetzung für ein erfolgreiches Programm sein, dass das Screening auf SCD im Hinblick auf diese Qualitätsindikatoren nicht signifikant vom übrigen Neugeborenen Screening-Programm abweicht.

Zur Ermittlung der Sensitivität des Neugeborenen Screenings auf SCD ist ein Abgleich der Screeningdaten mit den Daten des „GPOH-Registers Sichelzellerkrankheit“ erforderlich. Nur so können falsch-negative Screeningergebnisse ermittelt werden. Letztlich ist aber auch auf diesem Wege nur eine Näherung an das echte Ergebnis zu erwarten, da die Meldung an das Register auf freiwilliger Basis erfolgt und Screening-negative Patienten, die im Nachhinein auf anderem Wege die Diagnose einer SCD erhalten, daher nicht notwendigerweise im Register erfasst werden.

Die Dokumentation falsch-positiver Befunde sollte im Rahmen des Trackings erfolgen.

9.8 LEISTUNGSKENNZAHLEN

Die folgenden Leistungskennzahlen werden zum Auftakt eines Neugeborenen Screenings auf SCD angestrebt. Sie sollen aber im Verlauf kontinuierlich verbessert werden.

99% aller positiven Screeningbefunde sind richtig-positiv.

90% aller Screening-positiven Neugeborenen werden innerhalb ihres ersten Lebensmonats zur Konfirmationsdiagnostik vorgestellt.

95% aller Screening-positiven Neugeborenen werden innerhalb ihrer ersten zwei Lebensmonate zur Konfirmationsdiagnostik vorgestellt.

95% aller Neugeborenen mit einer bestätigten SCD beginnen ab dem 3. Lebensmonat eine Penicillinprophylaxe.

Zwei Drittel aller im NBS identifizierten Patienten werden an das „GPOH-Register Sichelzellkrankheit“ gemeldet.

98% aller Patienten mit einer SCD in Deutschland erreichen das 18. Lebensjahr.

10 NUTZEN-/RISIKOABWÄGUNG

Falsch positive und falsch negative Befunde sind bei allen dargestellten Methoden sehr selten: es wird geschätzt, dass auf 100 bis 1000 richtig-positive Befunde ein falsch-positiver Befund kommen wird^{102, 104}. Die Belastung der Eltern im seltenen Fall eines falsch-positiven Befundes wäre enorm, da viele Eltern die Erkrankung aus ihren Heimatländern gut kennen. Die Konfirmationsdiagnostik führt zur sicheren Diagnose. Ihre Ergebnisse sind rasch verfügbar, so dass falsch-positive Befunde schnell korrigiert werden können.

Angesichts des erheblichen Nutzens, den die Früherkennung einer SCD hat, sollte wegen der Risiken nicht auf ein Screening verzichtet werden. Es ist jedoch sicherzustellen, dass die Messungen von Patientenproben mit der bestmöglichen Testgüte durchgeführt werden.

Das Recht auf Nichtwissen ist ein hohes und sehr schützenswertes Gut. Allerdings sind die Antragsteller der Auffassung, dass es im Interesse jedes Patienten ist, über die Grunderkrankung informiert zu sein, da sonst eine permanente vitale Bedrohung besteht.

11 UMGANG MIT GENTRÄGERN

Die Mitteilung eines für das Neugeborene kaum relevanten Heterozyotenstatus ist nach dem Gendiagnostikgesetz nicht gestattet. Die alleinige HbS-Heterozygotie soll daher nicht berichtet werden.

12 UMGANG MIT UNTERSUCHUNGSBEFUNDEN, DIE AUF ANDERE HÄMOGLOBINOPATHIEN ALS DIE SICHELZELLKRANKHEIT HINWEISEN

In den Pilotstudien in Berlin, Hamburg und Heidelberg hat sich die bereits aus der deutschen Labormedizin bekannte Beobachtung bestätigt, wonach die heutige in Deutschland lebende Bevölkerung eine große Vielfalt und Heterogenität der Befunde ihrer Hämoglobinopathie-Diagnostik aufweist^{13, 16, 17, 114}. Insbesondere die Hämoglobinvarianten HbC, HbD und HbE haben eine erhebliche Prävalenz, seltener sind die instabilen Hämoglobine (Prototyp = Hb Köln) und die thalassämischen Formen (Hb Lepore, Hb Constant Spring etc.). Die klinischen Phänotypen dieser Hämoglobinopathien sind sehr unterschiedlich, sie variieren von asymptomatischen über mittelschwere Formen bis hin zu schwer krankmachenden Erscheinungsbildern. Diese Veränderungen sind keine Zielerkrankungen des Neugeborenen Screenings auf SCD und sollen daher nicht berichtet werden.

13 WIRTSCHAFTLICHKEIT

Da es keine belastbaren Daten zur Wirtschaftlichkeit aus Deutschland gibt, insbesondere dazu, welche Kosten durch Kinder mit nicht diagnostizierter Sichelzellerkrankung pro Jahr verursacht werden, können keine Angaben zu Wirtschaftlichkeit gemacht werden. Wir verweisen diesbezüglich auf die internationale Literatur^{42, 99, 115-119}. Diese ist allerdings nur begrenzt auf die deutschen Verhältnisse übertragbar.

14 PRIORISIERUNG

Ein Neugeborenen Screening auf SCD wird in den beteiligten deutschen Fachgesellschaften schon seit vielen Jahren diskutiert, scheiterte aber bislang daran, dass keine epidemiologischen Daten zur Verfügung standen. Diese liegen nun vor^{13, 16, 17, 120}.

Angesichts der stetig zunehmenden Patientenzahlen, die ganz aktuell noch einmal durch den Flüchtlingszustrom aggraviert werden, ist eine zügige Entscheidung über den vorliegenden Antrag geboten.

15 ABSCHLIEßENDE STELLUNGNAHMEN

15.1 ZUR WERTIGKEIT DES NEUGEBORENENSCHREENINGS AUF SICHELZELLKRANKHEIT

Das in vielen Ländern seit Jahren und Jahrzehnten übliche Screening von Neugeborenen auf SCD hat sich als effektiv und finanziell vertretbar erwiesen. Die Frage, ob ein NBS zur Senkung von Morbidität und Mortalität beiträgt, kann positiv beantwortet werden. Die drastische Senkung der Mortalität von erkrankten Kindern, die bereits im NBS aufgefallen sind, ist vor allem auf die Information und Betreuungsanleitung der Eltern zur Penicillingabe und zur Milzpalpation sowie die früh einsetzende und anhaltende intensive ärztliche Behandlung zurückzuführen.

15.2 ZUR SICHERHEIT DER AUSSAGE

Dem hier dargestellten Sachverhalt liegt die Auswertung einer umfassenden systematischen Literaturrecherche zugrunde, außerdem die Berücksichtigung internationaler Leitlinien. Die Ergebnisse und wissenschaftlichen Erkenntnisse der ausgewerteten Studien sind klar und miteinander vergleichbar. Die Qualität der zitierten Studien ist überwiegend hoch. Insgesamt bilden die in der Literatur verfügbaren Daten eine gute Entscheidungsbasis.

Die Bundesrepublik Deutschland ist ein Land

- mit insgesamt gesehen mittelhoher Prävalenz der Sichelzellkrankheit,
- mit einer hohen Prävalenz in den stark mit Immigranten bevölkerten Ballungsregionen,
- mit einer niedrigeren, aber aktuell stark zunehmenden Prävalenz in den ländlichen Gebieten.

Die bislang vorliegenden Daten zu Frage der Prävalenz sind zuverlässig und genügen wissenschaftlichen Maßstäben.

16 LITERATURVERZEICHNIS

1. Lobitz S, Cela E, Allaf B, et al. Newborn Screening for Sickle Cell Disease in Europe: recommendations from the Pan-European Consensus Conference. 2018 (in preparation)
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376(9757):2018-2031.
3. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390(10091):311-323.
4. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1561-1573.
5. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010;115(22):4331-4336.
6. Piel FB, Patil AP, Howes RE, et al. Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *Lancet*. 2013;381(9861):142-151.
7. Piel FB. The Present and Future Global Burden of the Inherited Disorders of Hemoglobin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(2):327-341.
8. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-171.
9. Chakravorty S, Williams TN. Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. *Arch Dis Child*. 2015;100(1):48-53.
10. Piel FB, Hay SI, Gupta S, Weatherall DJ, Williams TN. Global burden of sickle cell anaemia in children under five, 2010-2050: modelling based on demographics, excess mortality, and interventions. *PLoS Med*. 2013;10(7):e1001484.
11. Piel FB, Tatem AJ, Huang Z, Gupta S, Williams TN, Weatherall DJ. Global migration and the changing distribution of sickle haemoglobin: a quantitative study of temporal trends between 1960 and 2000. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e80-89.
12. Kohne E, Kleihauer E. Häufigkeit und Formen von anomalen Hämoglobinen und Thalassämie-Syndromen in der deutschen Bevölkerung. *Klinische Wochenschrift*. 1974;52(1003-1010).
13. Kohne E, Kleihauer E. Hemoglobinopathies: a longitudinal study over four decades. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(5):65-71.
14. Kunz JB, Cario H, Grosse R, Jarisch A, Lobitz S, Kulozik AE. The epidemiology of sickle cell disease in Germany following recent large-scale immigration. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7):
15. Inusa BPD, Colombatti R. European migration crises: The role of national hemoglobinopathy registries in improving patient access to care. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7):
16. Grosse R, Lukacs Z, Cobos PN, et al. The Prevalence of Sickle Cell Disease and Its Implication for Newborn Screening in Germany (Hamburg Metropolitan Area). *Pediatr Blood Cancer*. 2015;
17. Lobitz S, Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O. Incidence of sickle cell disease in an unselected cohort of neonates born in Berlin, Germany. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(8):1051-1053.
18. Kunz JB, Awad S, Happich M, et al. Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: results from a birth cohort study indicate the necessity for newborn screening. *Ann Hematol*. 2016;95(3):397-402.
19. Giordano PC. Strategies for basic laboratory diagnostics of the hemoglobinopathies in multi-ethnic societies: interpretation of results and pitfalls. *Int J Lab Hematol*. 2013;35(5):465-479.
20. Ryan K, Bain BJ, Worthington D, et al. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol*. 2010;149(1):35-49.
21. Bainbridge R, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Clinical presentation of homozygous sickle cell disease. *J Pediatr*. 1985;106(6):881-885.
22. Kato GJ, Gladwin MT, Steinberg MH. Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev*. 2007;21(1):37-47.

23. Gill FM, Sleeper LA, Weiner SJ, et al. Clinical events in the first decade in a cohort of infants with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Blood*. 1995;86(2):776-783.
24. Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *BMJ*. 1995;311(7020):1600-1602.
25. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010;115(17):3447-3452.
26. Telfer P, Coen P, Chakravorty S, et al. Clinical outcomes in children with sickle cell disease living in England: a neonatal cohort in East London. *Haematologica*. 2007;92(7):905-912.
27. Mills ML. Life-threatening complications of sickle cell disease in children. *JAMA*. 1985;254(11):1487-1491.
28. Ballas SK, Lief S, Benjamin LJ, et al. Definitions of the phenotypic manifestations of sickle cell disease. *American journal of hematology*. 2010;85(1):6-13.
29. Grosse SD, Odame I, Atrash HK, Amendah DD, Piel FB, Williams TN. Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. *Am J Prev Med*. 2011;41(6 Suppl 4):S398-405.
30. Elmariah H, Garrett ME, De Castro LM, et al. Factors associated with survival in a contemporary adult sickle cell disease cohort. *American journal of hematology*. 2014;89(5):530-535.
31. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1639-1644.
32. Karacaoglu PK, Asma S, Korur A, et al. East Mediterranean region sickle cell disease mortality trial: retrospective multicenter cohort analysis of 735 patients. *Ann Hematol*. 2016;95(6):993-1000.
33. Hamideh D, Alvarez O. Sickle cell disease related mortality in the United States (1999-2009). *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1482-1486.
34. Leikin SL, Gallagher D, Kinney TR, Sloane D, Klug P, Rida W. Mortality in children and adolescents with sickle cell disease. Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *Pediatrics*. 1989;84(3):500-508.
35. Powars DR, Chan LS, Hiti A, Ramicone E, Johnson C. Outcome of sickle cell anemia: a 4-decade observational study of 1056 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(6):363-376.
36. Yanni E, Grosse SD, Yang Q, Olney RS. Trends in pediatric sickle cell disease-related mortality in the United States, 1983-2002. *J Pediatr*. 2009;154(4):541-545.
37. Benson JM, Therrell BL, Jr. History and current status of newborn screening for hemoglobinopathies. *Seminars in perinatology*. 2010;34(2):134-144.
38. Vichinsky E, Hurst D, Earles A, Kleman K, Lubin B. Newborn screening for sickle cell disease: effect on mortality. *Pediatrics*. 1988;81(6):749-755.
39. Rogers DW, Clarke JM, Cupidore L, Ramlal AM, Sparke BR, Serjeant GR. Early deaths in Jamaican children with sickle cell disease. *Br Med J*. 1978;1(6126):1515-1516.
40. Streetly A, Latinovic R, Henthorn J. Positive screening and carrier results for the England-wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005-07. *J Clin Pathol*. 2010;63(7):626-629.
41. Moat SJ, Rees D, King L, et al. Newborn blood spot screening for sickle cell disease by using tandem mass spectrometry: implementation of a protocol to identify only the disease states of sickle cell disease. *Clin Chem*. 2014;60(2):373-380.
42. Streetly A, Sisodia R, Dick M, Latinovic R, Hounsell K, Dormandy E. Evaluation of newborn sickle cell screening programme in England: 2010-2016. *Arch Dis Child*. 2017;
43. Saint-Martin C, Romana M, Bibrac A, et al. Universal newborn screening for haemoglobinopathies in Guadeloupe (French West Indies): a 27-year experience. *J Med Screen*. 2013;20(4):177-182.
44. Thuret I, Sarles J, Merono F, et al. Neonatal screening for sickle cell disease in France: evaluation of the selective process. *J Clin Pathol*. 2010;63(6):548-551.
45. Bardakdjian-Michau J, Bahuau M, Hurtrel D, et al. Neonatal screening for sickle cell disease in France. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):31-33.

46. Bouva MJ, Mohrmann K, Brinkman HB, et al. Implementing neonatal screening for haemoglobinopathies in the Netherlands. *J Med Screen*. 2010;17(2):58-65.
47. van der Plas EM, van den Tweel XW, Geskus RB, et al. Mortality and causes of death in children with sickle cell disease in the Netherlands, before the introduction of neonatal screening. *Br J Haematol*. 2011;155(1):106-110.
48. Suijker MH, Roovers EA, Fijnvandraat CJ, et al. [Haemoglobinopathy in the 21st century: incidence, diagnosis and heel prick screening]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2014;158(A7365).
49. Cela E, Bellon JM, de la Cruz M, et al. National registry of hemoglobinopathies in Spain (REPHem). *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(7):
50. Manu Pereira M, Corrons JL. Neonatal haemoglobinopathy screening in Spain. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):22-25.
51. Le PQ, Ferster A, Cotton F, et al. Sickle cell disease from Africa to Belgium, from neonatal screening to clinical management. *Med Trop (Mars)*. 2010;70(5-6):467-470.
52. Gulbis B, Cotton F, Ferster A, et al. Neonatal haemoglobinopathy screening in Belgium. *J Clin Pathol*. 2009;62(1):49-52.
53. Boemer F, Cornet Y, Libioule C, Segers K, Bours V, Schoos R. 3-years experience review of neonatal screening for hemoglobin disorders using tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta*. 2011;412(15-16):1476-1479.
54. Gulbis B, Ferster A, Cotton F, Lebouchard MP, Cochaux P, Vertongen F. Neonatal haemoglobinopathy screening: review of a 10-year programme in Brussels. *J Med Screen*. 2006;13(2):76-78.
55. Ballardini E, Tarocco A, Marsella M, et al. Universal neonatal screening for sickle cell disease and other haemoglobinopathies in Ferrara, Italy. *Blood Transfus*. 2013;11(2):245-249.
56. Martella M, Cattaneo L, Viola G, et al. Universal Newborn Screening for Sickle Cell Disease: Preliminary Results of the First Year of a Multicentric Italian Project. 22nd Annual Congress of the European Hematology Association. Madrid, 2017.
57. Gibbons C, Geoghegan R, Conroy H, et al. Sickle cell disease: time for a targeted neonatal screening programme. *Ir Med J*. 2015;108(2):43-45.
58. Ware RE, Aygun B. Advances in the use of hydroxyurea. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;62-69.
59. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, et al. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell anemia: A 17.5 year follow-up. *American journal of hematology*. 2010;85(6):403-408.
60. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood*. 2010;115(12):2354-2363.
61. Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet*. 2011;377(9778):1663-1672.
62. King A, Shenoy S. Evidence-based focused review of the status of hematopoietic stem cell transplantation as treatment of sickle cell disease and thalassemia. *Blood*. 2014;123(20):3089-3094; quiz 3210.
63. Shenoy S. Hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease: current evidence and opinions. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(5):335-344.
64. Serjeant GR, Serjeant BE. Management of sickle cell disease; lessons from the Jamaican Cohort Study. *Blood Rev*. 1993;7(3):137-145.
65. King L, Fraser R, Forbes M, Grindley M, Ali S, Reid M. Newborn sickle cell disease screening: the Jamaican experience (1995-2006). *J Med Screen*. 2007;14(3):117-122.
66. Powars D, Overturf G, Weiss J, Lee S, Chan L. Pneumococcal septicemia in children with sickle cell anemia. Changing trend of survival. *JAMA*. 1981;245(18):1839-1842.

67. Emond AM, Collis R, Darvill D, Higgs DR, Maude GH, Serjeant GR. Acute splenic sequestration in homozygous sickle cell disease: natural history and management. *J Pediatr.* 1985;107(2):201-206.
68. Hardie R, King L, Fraser R, Reid M. Prevalence of pneumococcal polysaccharide vaccine administration and incidence of invasive pneumococcal disease in children in Jamaica aged over 4 years with sickle cell disease diagnosed by newborn screening. *Ann Trop Paediatr.* 2009;29(3):197-202.
69. Falletta JM, Woods GM, Verter JI, et al. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. *J Pediatr.* 1995;127(5):685-690.
70. Gaston MH, Verter JI, Woods G, et al. Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med.* 1986;314(25):1593-1599.
71. Zarkowsky HS, Gallagher D, Gill FM, et al. Bacteremia in sickle hemoglobinopathies. *J Pediatr.* 1986;109(4):579-585.
72. Wong WY, Overturf GD, Powars DR. Infection caused by *Streptococcus pneumoniae* in children with sickle cell disease: epidemiology, immunologic mechanisms, prophylaxis, and vaccination. *Clin Infect Dis.* 1992;14(5):1124-1136.
73. Adamkiewicz TV, Sarnaik S, Buchanan GR, et al. Invasive pneumococcal infections in children with sickle cell disease in the era of penicillin prophylaxis, antibiotic resistance, and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination. *J Pediatr.* 2003;143(4):438-444.
74. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood.* 1998;91(1):288-294.
75. Connes P, Verlhac S, Bernaudin F. Advances in understanding the pathogenesis of cerebrovascular vasculopathy in sickle cell anaemia. *Br J Haematol.* 2013;161(4):484-498.
76. Bernaudin F, Verlhac S, Arnaud C, et al. Impact of early transcranial Doppler screening and intensive therapy on cerebral vasculopathy outcome in a newborn sickle cell anemia cohort. *Blood.* 2011;117(4):1130-1140; quiz 1436.
77. DeBaun MR, Armstrong FD, McKinstry RC, Ware RE, Vichinsky E, Kirkham FJ. Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. *Blood.* 2012;119(20):4587-4596.
78. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. *JAMA.* 2014;312(10):1033-1048.
79. Wang WC, Oyeku SO, Luo Z, et al. Hydroxyurea is associated with lower costs of care of young children with sickle cell anemia. *Pediatrics.* 2013;132(4):677-683.
80. Lanzkron S, Strouse JJ, Wilson R, et al. Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Annals of internal medicine.* 2008;148(12):939-955.
81. Le PQ, Gulbis B, Dedeken L, et al. Survival among children and adults with sickle cell disease in Belgium: Benefit from hydroxyurea treatment. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(11):1956-1961.
82. Fitzhugh CD, Hsieh MM, Allen D, et al. Hydroxyurea-Increased Fetal Hemoglobin Is Associated with Less Organ Damage and Longer Survival in Adults with Sickle Cell Anemia. *PLoS One.* 2015;10(11):e0141706.
83. Ware R. Principles and indications of chronic transfusion therapy for children with sickle cell disease. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2007;5(9):686-688.
84. Inati A, Mansour AG, Sabbouh T, Amhez G, Hachem A, Abbas HA. Transfusion Therapy in Children With Sickle Cell Disease. *Journal of pediatric hematology/oncology.* 2017;39(2):126-132.
85. Kassim AA, DeBaun MR. The case for and against initiating either hydroxyurea therapy, blood transfusion therapy or hematopoietic stem cell transplant in asymptomatic children with sickle cell disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(3):325-336.
86. Chou ST. Transfusion therapy for sickle cell disease: a balancing act. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013(439-446).

87. Matteocci A, Pierelli L. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease and in thalassaemia: current status, future perspectives and potential role of molecular typing. *Vox Sang.* 2014;106(3):197-208.
88. Chou ST, Liem RI, Thompson AA. Challenges of alloimmunization in patients with haemoglobinopathies. *Br J Haematol.* 2012;159(4):394-404.
89. Gluckman E. Allogeneic transplantation strategies including haploidentical transplantation in sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013(370-376).
90. Fitzhugh CD, Abraham AA, Tisdale JF, Hsieh MM. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with sickle cell disease: progress and future directions. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;28(6):1171-1185.
91. Arnold SD, Bhatia M, Horan J, Krishnamurti L. Haematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease - current practice and new approaches. *Br J Haematol.* 2016;174(4):515-525.
92. Bhatia M, Sheth S. Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease: patient selection and special considerations. *J Blood Med.* 2015;6(229-238).
93. Angelucci E, Matthes-Martin S, Baronciani D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica.* 2014;99(5):811-820.
94. Locatelli F, Kabbara N, Ruggeri A, et al. Outcome of patients with hemoglobinopathies given either cord blood or bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling. *Blood.* 2013;122(6):1072-1078.
95. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F, et al. Sickle cell disease: an international survey of results of HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2017;129(11):1548-1556.
96. Ferster A, Bujan W, Corazza F, et al. Bone marrow transplantation corrects the splenic reticuloendothelial dysfunction in sickle cell anemia. *Blood.* 1993;81(4):1102-1105.
97. Dallas MH, Triplett B, Shook DR, et al. Long-term outcome and evaluation of organ function in pediatric patients undergoing haploidentical and matched related hematopoietic cell transplantation for sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(5):820-830.
98. Harris MS, Eckman JR. Georgia's experience with newborn screening: 1981 to 1985. *Pediatrics.* 1989;83(5 Pt 2):858-860.
99. Grosse SD, Olney RS, Baily MA. The cost effectiveness of universal versus selective newborn screening for sickle cell disease in the US and the UK: a critique. *Appl Health Econ Health Policy.* 2005;4(4):239-247.
100. Cronin EK, Normand C, Henthorn JS, Hickman M, Davies SC. Costing model for neonatal screening and diagnosis of haemoglobinopathies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1998;79(3):F161-167.
101. Hustace T, Fleisher JM, Sanchez Varela AM, Podda A, Alvarez O. Increased prevalence of false positive hemoglobinopathy newborn screening in premature infants. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(6):1039-1043.
102. Lorey F, Cunningham G, Shafer F, Lubin B, Vichinsky E. Universal screening for hemoglobinopathies using high-performance liquid chromatography: clinical results of 2.2 million screens. *Eur J Hum Genet.* 1994;2(4):262-271.
103. Davies SC, Cronin E, Gill M, Greengross P, Hickman M, Normand C. Screening for sickle cell disease and thalassaemia: a systematic review with supplementary research. *Health Technol Assess.* 2000;4(3):i-v, 1-99.
104. Zeuner D, Ades AE, Karnon J, Brown J, Dezateux C, Anionwu EN. Antenatal and neonatal haemoglobinopathy screening in the UK: review and economic analysis. *Health Technol Assess.* 1999;3(11):i-v, 1-186.
105. Renom G, Mereau C, Maboudou P, Perini JM. Potential of the Sebia Capillarys neonat fast automated system for neonatal screening of sickle cell disease. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(11):1423-1432.

106. Keren DF, Hedstrom D, Gulbranson R, Ou CN, Bak R. Comparison of Sebia Capillary electrophoresis with the Primus high-pressure liquid chromatography in the evaluation of hemoglobinopathies. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(5):824-831.
107. Murray C, Hall SK, Griffiths P. An evaluation of the Sebia capillary Neonat Haemoglobin FAST system for routine newborn screening for sickle cell disease. *Int J Lab Hematol.* 2011;33(5):533-539.
108. Mantikou E, Hartevelde CL, Giordano PC. Newborn screening for hemoglobinopathies using capillary electrophoresis technology: Testing the Capillary Neonat Fast Hb device. *Clin Biochem.* 2010;43(16-17):1345-1350.
109. Boemer F, Ketelslegers O, Minon JM, Bours V, Schoos R. Newborn screening for sickle cell disease using tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2008;54(12):2036-2041.
110. Daniel YA, Henthorn J. Newborn screening for sickling and other haemoglobin disorders using tandem mass spectrometry: A pilot study of methodology in laboratories in England. *J Med Screen.* 2016;23(4):175-178.
111. Daniel Y, Henthorn J. Tandem Mass Spectrometry for Sickle Cell and Thalassemia Newborn Screening Pilot Study. Report to the National Health Service (NHS). 2015;
112. Mutesa L, Boemer F, Ngendahayo L, et al. Neonatal screening for sickle cell disease in Central Africa: a study of 1825 newborns with a new enzyme-linked immunosorbent assay test. *J Med Screen.* 2007;14(3):113-116.
113. Boemer F, Vanbellinghen JF, Bours V, Schoos R. Screening for sickle cell disease on dried blood: a new approach evaluated on 27,000 Belgian newborns. *J Med Screen.* 2006;13(3):132-136.
114. Kunz JB, Awad S, Happich M, et al. Significant prevalence of sickle cell disease in Southwest Germany: Results from a birth cohort study indicate the necessity for general newborn screening. *Annals of Hematology.* 2015;accepted(
115. Karnon J, Zeuner D, Ades AE, Efimba W, Brown J, Yardumian A. The effects of neonatal screening for sickle cell disorders on lifetime treatment costs and early deaths avoided: a modelling approach. *Journal of public health medicine.* 2000;22(4):500-511.
116. Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA. Universal versus targeted screening of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr.* 2000;136(2):201-208.
117. Gessner BD, Teutsch SM, Shaffer PA. A cost-effectiveness evaluation of newborn hemoglobinopathy screening from the perspective of state health care systems. *Early human development.* 1996;45(3):257-275.
118. Sprinkle RH, Hynes DM, Konrad TR. Is universal neonatal hemoglobinopathy screening cost-effective? *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148(5):461-469.
119. Le PQ, Ferster A, Dedeken L, et al. Neonatal screening improves sickle cell disease clinical outcome in Belgium. *J Med Screen.* 2017;969141317701166.
120. Frommel C, Brose A, Klein J, Blankenstein O, Lobitz S. Newborn screening for sickle cell disease: technical and legal aspects of a German pilot study with 38,220 participants. *Biomed Res Int.* 2014;2014(695828).