



Epidemiologie der Sichelzellerkrankheit in der Schweiz

Erste Einschätzungen anhand der Literatur

Im Auftrag von Pfizer AG

Epidemiologie der Sichelzellkrankheit in der Schweiz - Erste Einschätzungen anhand der Literatur

Im Auftrag von Pfizer AG

Dr. Florian Kuhlmei, Dr. Harry Telser

21. Februar 2024

Inhaltsverzeichnis

1	Ausgangslage	4
2	Vorhandene Schätzungen und deren Einordnung	6
2.1	Schätzungen spezifisch für die Schweiz.....	6
2.1.1	Global Burden of Disease (GBD) von Thomson u. a. (2023).....	7
2.1.2	Association Suisse Drépano (2020).....	8
2.1.3	Geostatistisches Modell von Piel u. a. (2013).....	8
2.2	Schätzungen für das vergleichbare Ausland (Deutschland).....	9
2.2.1	Global Burden of Disease (GBD) von Thomson u. a. (2023).....	10
2.2.2	Berücksichtigung von Migration durch Kunz u. a. (2017).....	11
2.2.3	Nutzenbewertung Crizanlizumab beim Gemeinsamen Bundesausschuss von Novartis (2020).....	13
3	Herleitung plausibler Werte für Prävalenz und Inzidenz in der Schweiz	16
4	Quellenverzeichnis	18

1 Ausgangslage

Die Sichelzellerkrankung ist eine erbliche Blutkrankheit, bei der die roten Blutkörperchen eine veränderte Form von Hämoglobin (Hämoglobin S) enthalten. Normalerweise sind rote Blutkörperchen rund und flexibel, sodass sie leicht durch die Blutgefässe fließen können, um Sauerstoff im ganzen Körper zu transportieren. Wenn die roten Blutkörperchen jedoch eine grosse Menge Hämoglobin S enthalten, können sie sich sichelförmig verformen. Diese abnormen Zellen können sich leichter verklumpen und Blutgefässe verstopfen.

Die Krankheit wird rezessiv vererbt und tritt auf, wenn Patienten auf beiden Allelen des β -Globin-Teils der DNS eine Mutation des HBB-Allels auftritt und mindestens eine davon die Sichelzellen-Codierung β^S aufweist. Entsprechend gibt es verschiedene Genotypen, die zur Sichelzellerkrankung führen (für weitere Informationen, siehe Kato u. a., 2018; Colombatti u. a., 2023). Die wichtigsten drei sind:

- Beide Allele sind β^S -mutiert. Das führt zur Sichelzellenanämie SCA bzw. HbSS, der mit Abstand häufigste Genotyp (in Deutschland etwa $\frac{3}{4}$ gemäss Register, siehe Novartis, 2020, S. 22).
- Ein Allel ist β^S -mutiert und eines β^C -mutiert (HbSC).
- Ein Allel ist β^S -mutiert und eines ist ein nicht funktionierendes Null-HBB-Allel oder ein eingeschränkt funktionierendes $Hb\beta^+$ -Allel (HbS β^+ -Thalassämie, rund 10% der Sichelzellerkrankungen).

Dazu kommen zahlreiche weitere, teils regional differenzierte Genotypen. Die jeweiligen Krankheitsbilder (Phänotypen) unterscheiden sich zwar untereinander, bleiben aber als Sichelzellerkrankung erkennbar. Im Vergleich zu HbSS hat HbSC beispielsweise weniger schwere Folgen aber dafür häufigere Retinopathien, HbS β^+ -Thalassämie führt zu einem eher milden Verlauf und HbS β^0 -Thalassämie zu einem schwereren Verlauf.

Weist nur ein Allel die β^S -Mutation auf und ist das andere das gewöhnliche HBB-Allel, liegt die Mutation heterozygot vor. Solche Personen tragen zwar das Sichelzell-Merkmal (sickle cell trait HbAS), leiden aber nicht an der Sichelzellerkrankung.

Da die β^S -Mutation die Überlebenschancen bei Malaria erhöht, tritt die Krankheit vor allem bei Personen aus Subsahara-Afrika und deren Nachfahren, aber auch in Teilen des Mittelmeerraums und des Nahen Ostens auf (Kato u. a., 2018). Durch Migration wurde sie global verbreitet. Vor allem in den Entwicklungsländern ist sie mit einer hohen Mortalität verbunden. Wenn die Erkrankung frühzeitig erkannt und fachgerecht behandelt wird, können viele schwere Komplikationen vermieden werden. Die Lebensqualität und Lebenserwartung der meisten Patienten sind jedoch eingeschränkt. Bei guter Betreuung erreichen heute etwa 85% bis 90% aller Kinder mit Sichelzellerkrankung das Erwachsenenalter (Quinn u. a., 2010). Die mittlere Lebenserwartung liegt dann etwa bei 40 bis 45 Jahren (Oyededeji u. a., 2021).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Prävalenz (Häufigkeit der Krankheit: Wie viele Fälle gibt es?) und die Inzidenz (Neuaufreten der Krankheit: Wie viele Fälle kommen jährlich hinzu?) der Sichelzellerkrankung für die Schweiz relativ grob anhand von Angaben aus der Literatur abzuschätzen. Da die Sichelzellerkrankung eine Erbkrankung ist und damit immer bei der Geburt

auftritt, kann die Inzidenz eines Landes in zwei Teile aufgegliedert werden: Die Geburtenprävalenz¹ (Wie viele Geburten gibt es in einem Jahr mit der Krankheit?) und die Veränderung durch Migration (Wie viele Personen mit der Krankheit sind im betrachteten Jahr ein- und ausgewandert?). In den meisten Quellen wird statt der Inzidenz «nur» die Geburtenprävalenz angegeben oder geschätzt und von Migration abstrahiert.

Wir sind im Folgenden grundsätzlich an allen Genotypen der Sichelzellerkrankung gemeinsam interessiert und differenzieren je nach Verfügbarkeit der Daten nach dem jeweiligen Genotyp (damit folgen wir dem Ansatz von Colombatti u. a., 2023). Liefert eine Studie Daten nur für bestimmte Genotypen, weisen wir darauf hin. Personen mit HbAS, also mit einem gesunden HBB-Allel und einem mutierten β^S -Allel, sind von unserer Analyse ausgeklammert.

In Kapitel 2 ordnen wir vorhandene Zahlen für die Schweiz und möglichst vergleichbare Länder ein. In Kapitel 3 verwenden wir einfache Überschlagsrechnungen, um Werte für die Schweiz herzuleiten. Eine vertiefte Datenanalyse und eine methodisch kohärente Schätzung ist nicht Teil dieses Berichts.

¹ Die Geburtenprävalenz (vgl. bspw. Colombatti u. a., 2023) wird auch Geburtsinzidenz genannt (vgl. bspw. Thomson u. a., 2023).

2 Vorhandene Schätzungen und deren Einordnung

In Abschnitt 2.1 zeigen wir Studien und Schätzungen, die Zahlen spezifisch für die Schweiz nennen. Da hier die Datenqualität nicht überzeugend oder die Daten schon älter sind, untersuchen wir anschliessend zur Schweiz vergleichbare Länder. Abschnitt 2.2 zeigt schliesslich die epidemiologischen Angaben fürs vergleichbare Ausland.

2.1 Schätzungen spezifisch für die Schweiz

Es gibt nur wenige Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der Sichelzellerkrankung in der Schweiz. Die neuesten Schätzungen erscheinen unplausibel und die in der Studie verwendete Methodik kann nur eingeschränkt nachvollzogen werden (Abschnitt 2.1.1); die von einer Patientenvertretung genannte Prävalenz erfolgt ohne Verweis auf Quellen (Abschnitt 2.1.2); und die aus einem geostatistischen Modell geschätzten Zahlen für die Schweiz geben nur die Geburtenprävalenz an, beinhalten keine landesspezifischen Quellen und sind bereits über 10 Jahr alt (Abschnitt 2.1.3). Die Resultate dieser drei Quellen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 Prävalenz und Inzidenz der Sichelzellerkrankung für die Schweiz (Fälle)

Studie	Jahr	Prävalenz (95%-KI)	Inzidenz (95%-KI)	Einschätzung	Kommentar
Thomson u. a. (2023)	2000	919 (848-998)	36 (33-42)	Unplausibel	Alle Genotypen (Table S9 im Online-Appendix), Inzidenz ist Geburtenprävalenz
	2021	1'030 (942-1'120)	44 (40-49)	Unplausibel	Alle Genotypen (Table S9 im Online-Appendix), Inzidenz ist Geburtenprävalenz
		214 (167-274)	11 (8-16)	Nur 2 Genotypen	Genotypen HbSS und HbSβ ⁰ (Table S10 im Online-Appendix), Inzidenz ist Geburtenprävalenz
		774 (698-859)	32 (28-37)	Unplausibel (und nur 1 Genotyp)	Genotyp HbSC (Table S11 im Online-Appendix), Inzidenz ist Geburtenprävalenz
		0 (0-0)	0 (0-0)	Nur 1 Genotyp	Genotyp HbSβ ⁺ (Table S12 im Online-Appendix), Inzidenz ist Geburtenprävalenz
Association Suisse Drépano	2020	400-600 (KI: n. v.)	n. v.	Nicht nachprüfbar	Keine Angabe zum Genotyp, Angaben zur Inzidenz fehlen
Piel u. a. (2013)	Vor 2009	n. v.	6 (1-36)	Nur 1 Genotyp, alte Daten	Genotyp HbSS, Inzidenz ist Geburtenprävalenz, Angaben zur Prävalenz fehlen

KI: Konfidenzintervall; n. v.: nicht verfügbar

Die bestehenden Prävalenz- und Inzidenzschätzungen von Sichelzellerkrankung für die Schweiz sind alle entweder unplausibel, unvollständig und basieren auf zweifelhaften Daten. Details zu den Studien finden sich in den jeweiligen Unterabschnitten im Haupttext. Dort sind auch die Begründungen zur jeweiligen Einschätzung angegeben.

Quelle: Für bibliografische Angaben siehe Literaturverzeichnis, Darstellung und Einschätzung von Polynomics.

2.1.1 Global Burden of Disease (GBD) von Thomson u. a. (2023)

Ergebnisse

Über alle Genotypen hinweg wird eine Prävalenz von 1'030 Erkrankten im Jahr 2021 geschätzt, mit einem Konfidenzintervall (KI) von 942 bis 1'120. Als Geburtenprävalenz wird ein Wert von 44 (KI: 40-49) angegeben. Dazu müsste noch die «Inzidenz» durch Zuwanderung berücksichtigt werden, für welche aber keine Informationen vorliegen.

Tabelle 1 enthält auch Zahlen für einzelne Genotypen und das Jahr 2000. Die Differenz zwischen der Summe der drei Gruppen und der aggregierten Schätzung für die Sichelzellenkrankheit kann als Prävalenz bzw. Geburtenprävalenz der nicht differenzierten Genotypen interpretiert werden (vgl. [Online-Appendix](#) der Studie, S. 54).

Methodik

Die gross angelegte Studie von Thomson u. a. (2023) verwendet GBD-Daten und Berechnungen eines komplexen Modells, um für 204 Länder die Prävalenz und die Inzidenz (genauer die Geburtenprävalenz) zu schätzen. Im [Online-Appendix](#) finden sich Details zur Methodik. Es wird nach drei (Gruppen von) Genotypen der Sichelzellkrankheit unterschieden:

- HbSS und HbS β^0 als Genotypen für schweren Verlauf
- HbSC als Genotyp für mittleren Verlauf
- HbS β^+ als Genotyp für milden Verlauf

Zusätzlich zu diesen drei Gruppen wird in einem vierten Modell die Prävalenz und die Geburtenprävalenz für alle Genotypen der Sichelzellkrankheit geschätzt. Die Zahlen entspringen dem Modell DisMod-MR 2.1, ein «altersintegrierendes Bayes'sches mixed-effects Metaregressions-tool, das auf einem krankheitsspezifischen Modell aufbaut, um alle verfügbaren Eingabedaten zu Prävalenz und Überleben zu nutzen und altersspezifische Prävalenzmodelle zu erstellen, die in Bezug auf Prävalenz, Inzidenz, Remission und Übersterblichkeit intern konsistent sind» (siehe Thomson u. a., 2023, S. e588 und für weitere Informationen [Online-Appendix](#), S. 53 ff.).

Einschätzung

Die angegebenen aggregierten Werte für die Schweiz sind unplausibel hoch. Deutschland etwa weist im Vergleich 2021 eine nur doppelt so hohe Prävalenz von 2'240 auf, was eine eher niedrige Schätzung ist (vgl. Abschnitt 2.2). Vor allem irritiert, dass in der Schweiz die Prävalenz und Geburtenprävalenz des Genotyps HbSC rund dreimal so hoch ist, wie die der Genotypen HbSS und HbS β^0 (vgl. Tabelle 1), obwohl dieses Verhältnis weltweit umgekehrt ist.² Die Prävalenz von 214 (KI: 167-274) für HbSS und HbS β^0 in der Schweiz scheint aber möglich, ebenso die dazugehörige Geburtenprävalenz dieser Genotypen von 11 (KI: 8-16).

Die angewandte Methodik ist nicht einfach nachvollziehbar, und die Ergebnisse für die Schweiz bleiben unkommentiert. Deshalb ist nicht herauszufinden, warum sich für die Schweiz die rela-

² Weltweit fällt gemäss dieser Studie die Prävalenz der Sichelzellkrankheit mit 5.9 Mio. auf die Genotypen HbSS und HbS β^0 , 1.3 Mio. auf HbSC und 0.1 Mio. auf HbS β^+ (die insgesamt geschätzte Prävalenz beträgt 7.7 Mio.). Die Genotypen HbSS und HbS β^0 sind also global 4.5-mal so häufig wie der Genotyp HbSC. Das für die Schweiz angegebene Verhältnis ist fast umgekehrt: Hier ist die Prävalenz mit 214 für HbSS und HbS β^0 weniger als 1/3 so hoch wie die für HbSC (774).

tive Häufigkeit der Genotypen derart stark von der Grundgesamtheit unterscheidet. Die Schweizer Datengrundlage bezieht sich auf die «European Hospital Morbidity Database, 2008» der WHO. Dies ist ein Datensatz, der vom Regional Office Europe der WHO zusammengetragen wurde und für die Jahre 1997 bis 2007 Daten über Krankenhausentlassungen, aufgeschlüsselt nach Diagnose, Alter und Geschlecht für 25 europäische Länder enthält. Es werden also keine offiziellen nationale Statistiken verwendet wie in anderen Ländern.

2.1.2 Association Suisse Drépano (2020)

Ergebnisse

Die Prävalenz der Sichelzellerkrankheit in der Schweiz wird für das Jahr 2020 auf rund 400-600 Erkrankte geschätzt. Angaben zur Inzidenz gibt es nicht.

Methodik

Die Bandbreite der Prävalenz entstammt einem [Interview](#) mit dem Co-Präsidenten der Association Suisse Drépano, einer Patientenorganisation für sichelzellerkrankte Personen in der Schweiz. Das Interview wurde im Rahmen des Sichelzelltags 2020 geführt und auf der Homepage von Novartis veröffentlicht. Eine Grundlage für die Schätzung wird nicht genannt. Ein Wert oder eine Bandbreite der Inzidenz fehlt ebenso. Es wird lediglich erwähnt, dass es eine Dunkelziffer geben könnte, da es in der Schweiz weder ein Register noch ein Screening für die Erkrankung gibt.

Einschätzung

Ohne Angaben von Quellen oder Datengrundlagen kann die angegebene Bandbreite nicht beurteilt werden. Die Zahlen sind daher als nicht belastbar einzustufen.

2.1.3 Geostatistisches Modell von Piel u. a. (2013)

Ergebnisse

Die Geburtenprävalenz von Sichelzellerkrankheit wird als 6 angegeben, mit einem Konfidenzintervall von 1 bis 36. Sie bezieht sich auf den Genotyp HbSS, gibt also die prognostizierte Zahl homozygoter Neugeborener an. Dazu müsste noch die «Inzidenz» durch Zuwanderung berücksichtigt werden, für welche aber keine Informationen vorliegen. Für die Prävalenz der Sichelzellerkrankheit und für die Geburtenprävalenz der anderen Genotypen gibt es keine Angaben.

Die Rate der Geburtenprävalenz liegt damit bei 0.8 je 10'000 Lebendgeburten Zum Vergleich: Für Deutschland wird in der gleichen Studie ein Wert von 1.2 je 10'000 Lebendgeburten, für Frankreich von 6.7, für Italien von 1.7, für die Niederlande von 4.6, für Österreich von 0.1, für Schweden und Dänemark jeweils ein Wert von 0.0 geschätzt. Die Schweizer Rate ist am ehesten vergleichbar mit Serbien, für das ein Wert von 0.9 angegeben ist.

Methodik

Piel u. a. (2013) werten 1'211 Studien aus den Jahren 1950 bis 2009 aus, um festzustellen, wie die Sichelzell-Mutation von Hämoglobin HbS weltweit auftritt. Sie nutzen ein nachvollziehbares System, um festzustellen, welche Studienergebnisse verwendet werden, wenn mehrere Studien in einer Region durchgeführt wurden. Dabei berücksichtigen sie unter anderem das Jahr der Studie, die Grösse und die Repräsentativität der untersuchten Population (vgl. [Online-Appendix](#), S. 4 ff.).

Liegen für ein Gebiet keine eigenen Studienergebnisse vor, verwenden sie ein geostatistisches Modell, das die Häufigkeit der Mutation mit einer Auflösung von 5x5 km schätzt. Zusammen mit Daten zur Verteilung von Bevölkerung und der Geburtenrate können sie anschliessend die Geburtenprävalenz für Sichelzellkranke mit dem HbSS-Genotyp und heterozygote Personen mit nur einer HbS-Mutation schätzen. Die angegebenen Werte entsprechen dem Medianwert für 1'000 Monte-Carlo-Simulationen, die durchgeführt wurden, um die Unsicherheit der Modellierung zu berücksichtigen.

Für die Schweiz liegen keine eigenen Daten vor. Entsprechend gibt es eine grosse Variation der geschätzten Geburtenprävalenz, die aus statistischer Sicht nur auf einen Wert zwischen 1 und 36 eingeschränkt werden kann. Wie sehr die möglichen Ergebnisse streuen, zeigt sich auch daran, dass der Durchschnitt aller 1'000 Simulationen für die Schweiz bei 46 liegt, dem mehr als Siebenfachen des Medianwertes von 6.

Einschätzung

Die Geburtenprävalenz des Genotyps HbSS für die Schweiz ist zwar plausibel, die Datenqualität aber gering. Das liegt daran, dass die Zahlen aus den Werten der umliegenden Länder interpoliert werden, sofern für diese Daten verfügbar sind. Ausserdem ist die Erhebung inzwischen über 10 Jahre alt und daher nicht mehr ausreichend aktuell. Angaben für die Prävalenz fehlen völlig.

2.2 Schätzungen für das vergleichbare Ausland (Deutschland)

In diesem Abschnitt öffnen wir die Schätzung der epidemiologischen Daten zur Prävalenz und Inzidenz für andere Länder. Zunächst muss geklärt werden, wie wir das vergleichbare Ausland festlegen.

Wir bewerten zwei Dimensionen: die Qualität der Daten, die mindestens so gut sein muss wie die besten Zahlen für die Schweiz, und die Vergleichbarkeit des betrachteten Landes mit der Schweiz. Hier kommt es insbesondere auf eine ähnliche Zusammensetzung der Bevölkerung in Bezug auf die Verbreitung der HbS-Mutation an.

Gute Daten gibt es gemäss der aktuellen und systematischen Literaturanalyse (Colombatti u. a., 2023) für die Sichelzellkrankheit insgesamt (also für alle Genotypen) im europäischen Ausland für die Prävalenz³ in Dänemark, Frankreich, Türkei und im UK und für die Geburtenprävalenz in Belgien, Deutschland, Italien, Spanien und im UK.

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit greifen wir auf den bereits oben besprochenen Artikel von Piel u. a. (2013) zurück. Demnach ist die geschätzte Geburtenprävalenz in der Bevölkerung aus den in Abschnitt 2.1.3 genannten Ländern am ehesten vergleichbar mit Deutschland und Serbien. Da für Serbien keine besseren Daten vorliegen, bleibt Deutschland übrig.⁴ Hier ist die Datenlage besser als in der Schweiz und gleichzeitig die Bevölkerungsstruktur zumindest relativ gut vergleichbar. Wir betrachten drei Studien, deren Ergebnisse in Tabelle 2 zusammengefasst sind.

³ Warum Deutschland hier nicht für eine gute Datenqualität der Prävalenz genannt wird, wo es doch die unten genannten Quellen gibt, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.

⁴ Von den übrigen Ländern weist Italien noch am ehesten einen vergleichbaren Wert auf. Da dieser aber bereits mehr als doppelt so hoch ist, verwerfen wir auch Italien.

Tabelle 2 Prävalenz und Inzidenz der Sichelzellerkrankheit in Deutschland (Fälle)

Studie	Jahr	Prävalenz (95%-KI)	Inzidenz (95%-KI)	Einschätzung	Kommentar
Thomson u. a. (2023)	2000	2'340 (2'020-2'760)	98 (83-115)	Methodik beschränkt nachvollziehbar	Alle Genotypen (Table S9 im Online-Appendix), Inzidenz ist Geburtenprävalenz
	2021	2'240 (1'910-2'600)	98 (83-113)		Alle Genotypen (Table S9 im Online-Appendix), Inzidenz ist Geburtenprävalenz
		1,720 (1,450-2,010)	77 (64-92)	Nur 2 Genotypen	Genotypen HbSS und HbSβ ⁰ (Table S10 im Online-Appendix), Inzidenz ist Geburtenprävalenz
		447 (341-580)	21 (16-28)	Nur 1 Genotyp	Genotyp HbSC (Table S11 im Online-Appendix), Inzidenz ist Geburtenprävalenz
		2 (1-3)	0 (0-1)	Nur 1 Genotyp	Genotyp HbSβ ⁺ (Table S12 im Online-Appendix), Inzidenz ist Geburtenprävalenz
Kunz u. a. (2017)	2015	4'200 (KI: n. v.)	1'100 (KI: n. v.)	Eher grobe Schätzungen	Genotyp HbSS, Inzidenz ohne Geburtenprävalenz von Personen ohne Migrationshintergrund
Novartis (2020)	Präv: 2017-2019, Inz: 2009-2010	1'821-6'616 (KI: implizit enthalten)	74-148 (KI: implizit enthalten)	Methodisch am saubersten	Alle Genotypen, jedes Alter, Minimum aus Registerdaten hochgerechnet, Maximum Update von Kunz u. a. (2017) hochgerechnet auf alle Genotypen, Inzidenz nur Geburtenprävalenz
		1'169-5'114 (KI: implizit enthalten)	n. v.	Eingeschränkte Altersgruppen	Wie oben, aber Einschränkung auf über 15-jährige Sichelzellerkrankte, Inzidenz nicht enthalten
	2025	2'750-9'450 (KI: implizit enthalten)	n. v.	Lineare Fortschreibung	Ausgangslage Daten von oben, lineare Fortschreibung des Trends (Untergrenze: 2015-17, Obergrenze: 2017-19), Inzidenz nicht enthalten

KI: Konfidenzintervall; n. v.: nicht verfügbar

Die bestehenden Prävalenz- und Inzidenzschätzungen von Sichelzellerkrankheit für Deutschland sind einigermaßen zuverlässig. Details zu den Studien finden sich in den jeweiligen Unterabschnitten im Haupttext. Dort sind auch die Begründungen zur jeweiligen Einschätzung angegeben. Die Reihenfolge ist nicht klar chronologisch von neu zu alt. Die Studie von Kunz u. a. (2017) wird vorgezogen, da sie in der Studie von Novartis (2020) aktualisiert wird.

Quelle: Für bibliografische Angaben siehe Literaturverzeichnis, Darstellung und Einschätzung von Polynomics.

2.2.1 Global Burden of Disease (GBD) von Thomson u. a. (2023)

Ergebnisse

Die Prävalenz 2021 wird mit 2'240 Erkrankten (KI: 1'910-2'600) angegeben, die Schätzung der Geburtenprävalenz beträgt 98 (KI: 83-113). Dazu müsste noch die «Inzidenz» durch Zuwanderung berücksichtigt werden, für welche aber keine Informationen vorliegen.

Tabelle 2 enthält auch Zahlen für einzelne Genotypen und das Jahr 2000. Die Differenz zwischen der Summe der drei Gruppen und der aggregierten Schätzungen für die Sichelzellerkrankheit kann als Prävalenz bzw. Geburtenprävalenz der nicht differenzierten Genotypen interpretiert werden (vgl. Online-Appendix der Studie, S. 54).

Methodik

Siehe Abschnitt 2.1.1.

Einschätzung

Grundsätzlich gilt für die Einschätzung der Methodik die gleiche Einschätzung, die wir im Abschnitt 2.1.1 getroffen haben. Für Deutschland gibt es jedoch länderspezifische offizielle Daten von Destatis, die verwendet werden. Die Datenqualität für Deutschland ist in diesem Artikel also besser als für die Schweiz. Was ohne weitere Diskussion dennoch unplausibel scheint, ist die Entwicklung zwischen 2000 und 2021. Dass die Prävalenz zurückgegangen sein soll, kann in Anbetracht der beobachteten Migrationsströme von und nach Deutschland nicht nachvollzogen werden.

2.2.2 Berücksichtigung von Migration durch Kunz u. a. (2017)

Ergebnisse

Für das Jahr 2015 kann auf eine Prävalenz von rund 4'200 und eine Inzidenz von rund 1'100 geschlossen werden. Die Studie von Kunz u. a. (2017) berücksichtigt explizit die Veränderung aufgrund (damals) aktueller Migration, hält sich aber in Bezug auf die nichtausländische Bevölkerung zurück.

Methodik

Ziel dieser Arbeit war es explizit nicht, epidemiologische Daten für alle in Deutschland lebenden Personen mit Sichelzellerkrankheit zu liefern.⁵ Stattdessen entwickeln Kunz und Koautoren eine Methodik, mit der sie die Verbreitung und die Entwicklung der Sichelzellerkrankheit unter der in Deutschland lebenden ausländischen Bevölkerung bestimmen können.

Für die Berechnung der Prävalenz und der Inzidenz aufgrund der Migration verwenden sie die Sichelzell-Mutationsfrequenzen des Hämoglobin-Allels (HbS-Allelfrequenz) in den jeweiligen Bevölkerungsgruppen der Herkunftsländer aus Piel u. a. (2013). Mit diesen können sie dank des [Hardy-Weinberg-Gesetzes](#) abschätzen, wie häufig HbAS- und HbSS-Genotypen unter den in Deutschland lebenden Migranten sind. Für die Berechnung der Geburtenprävalenz unterstellen sie eine unveränderte Geburtenrate wie im Herkunftsland und keine ethnische Durchmischung. Damit sind die geschätzten Zahlen eher eine Obergrenze. Die Anzahl Personen mit Migrationshintergrund und deren Wanderungsbewegungen entstammen öffentlichen Statistiken von Destatis (Erwerbstätigkeit, Ausländische Bevölkerung, Ergebnisse des Ausländerzentralregisters 2014/2015).

⁵ Die Autoren schreiben sogar explizit, dass die «Anzahl Sichelzellerkrankter [in Deutschland] unbekannt ist und nicht geschätzt werden kann» (Kunz u. a., 2017, S. 3).

Die Prävalenz im Jahr 2015 ergibt sich als Summe aus den rund 3'200 Sichelzell-Erkrankten mit dem Genotyp HbSS ohne deutsche Staatsangehörigkeit⁶ und den rund 1'000 Personen mit deutscher Staatsangehörigkeit, mit hauptsächlich afrikanischen oder türkischen Vorfahren. Letztgenannte Zahl stammt aus dem rund 10 Jahre älteren Artikel von Dickerhoff (2006), die hier eher als Anhaltspunkt für den nicht im Zentrum dieser Analyse stehenden Teil der Prävalenz gesehen wird und nicht als präzise Schätzung.

Die Bestimmung der Inzidenz umfasst zwei Teile: Die Veränderung aufgrund von Migration und die Zahl der Neugeburten mit Sichelzellkrankheit (hier beschränkt auf den Genotyp HbSS). Gemäss Figure 1, Panel A kamen 2015 gut 1'000 Personen mit HbSS nach Deutschland. Die Schätzung der Geburtenprävalenz erfolgt nur für die in Deutschland lebende Bevölkerung ohne deutsche Staatsangehörigkeit. Für diese Gruppe sind gemäss Berechnungen weitere knapp 100 Neugeborene mit HbSS der Inzidenz hinzuzuzählen. Zur Geburtenprävalenz der Personen mit deutschem Pass machen die Autoren keine Angaben.

Konfidenzintervalle für die geschätzten Werte sind nicht verfügbar. Die mit dem Ansatz verbundene Unsicherheit schätzen wir aber als recht gross ein.

Einschätzung

Das grundsätzliche Vorgehen, Daten zur in einem Land lebenden ausländischen Bevölkerung zu verwenden, ist zu begrüssen. Die Verknüpfung mit dem geostatischen Modell von Piel und Koautoren ist mangels Alternativen nachvollziehbar und legitim, vor allem weil die Datenqualität für die Länder mit hoher HbS-Mutationsrate in der Bevölkerung besser ist als für Länder mit niedriger HbS-Mutationsrate. Andere Genotypen als HbSS können so jedoch nicht bestimmt werden. Bezüglich der Prävalenz wird so dennoch ein wertvoller Beitrag geleistet. Das gilt grundsätzlich auch für die genauere Abschätzung der Inzidenz aufgrund der Migrationsströme. Für die Berechnung der Inzidenz der bereits im Land befindlichen Bevölkerung sollte jedoch die Annahme gleichbleibender Geburtenziffern nach der Migration empirisch überprüft werden.

Weitere kritische Annahmen bestehen in Bezug auf die Sterblichkeit der Sichelzellerkrankten vor ihrer Migration nach Deutschland. Schliesslich kann auch davon ausgegangen werden, dass die Erkrankung selbst einen Einfluss auf die Migrationsfähigkeit bzw. -willigkeit hat. Ob die Migration von erkrankten Personengruppen nun in Summe tendenziell grösser ist, weil diese auf der Suche nach besserer medizinischer Versorgung sind (wie von Kunz u. a., 2017, S. 8 vorgeschlagen), oder kleiner, da sie weniger mobil sind und früher sterben, ist nicht geklärt. Wie diese Berechnungen daher angepasst werden müssten, ist nicht offensichtlich; dass eine grosse Unsicherheit bezüglich der so berechneten Werte besteht, dagegen schon.

Die epidemiologischen Angaben für Personen mit deutscher Staatsangehörigkeit sind hier entweder nicht enthalten (Inzidenz) oder veraltet (Prävalenz). Entsprechend sind dies weitere Gründe für einen vorsichtigen Umgang mit den Ergebnissen dieser Studie.

⁶ Vgl. Figure 1, Panel A; die auf Seite 9 genannte Zahl von 3'000 Sichelzellkranken unter den in Deutschland lebenden Personen ohne Pass kann nicht nachvollzogen werden.

2.2.3 Nutzenbewertung Crizanlizumab beim Gemeinsamen Bundesausschuss von Novartis (2020)

Ergebnisse

Die Bandbreite der Prävalenz ist in den Jahren 2017 bis 2019 zwischen 1'821 und 6'616 Erkrankten. Die Inzidenz wird für den Zeitraum 2009-2010 auf 74 bis 148 geschätzt. Eine Punktschätzung für einen präferierten Bereich in dieser Bandbreite wird jeweils nicht gemacht.

Wird nur auf die Über-16-Jährigen fokussiert, geben die Autoren eine Prävalenz zwischen 1'200 und 5'100 an. Die Inzidenz ist für diese Gruppe nicht berechnet.

Zusätzlich enthält die Studie eine Prognose der Prävalenz bis 2025. Hier wird von einem Wert zwischen 2'800 und 9'500 Sichelzellerkranken in Deutschland ausgegangen.

Methodik

Die Studie entstand als Dossier zur Nutzenbewertung für Crizanlizumab beim gemeinsamen Bundesausschuss (Novartis, 2020). Sie erhebt selbst keine Primärdaten, sondern greift auf die in anderen Studien ausgewiesenen Zahlen zurück und rechnet bei Bedarf mit diesen weiter, etwa, um aus der Veränderungsrate über zwei Jahre eine lineare Fortschreibung zur Prognose von Werten bis 2025 zu erhalten.

Für die Prävalenz wird ein unteres Limit und ein oberes Limit der Sichelzellerkranken in Deutschland bestimmt. Eine Punktschätzung fehlt, ebenso wie eine methodisch saubere Bestimmung des Konfidenzintervalls.

Für die Untergrenze werden Krankenhausdiagnosedaten sowie Registerdaten zur Zahl der Hospitalisierungen bei Sichelzellpatienten herangezogen. Demnach gab es 2017 1'269 hospitalisierte Fälle mit der Hauptdiagnose «Sichelzellenanämie mit Krise» (ICD-10 D57.0). Diese Zahl wird anschliessend dividiert durch den Faktor, mit dem gemäss deutschem Sichelzell-Register (GPOH-Patientenregister) Personen hospitalisiert werden (Hospitalisierungen laut Sichelzell-Register: 283, Anzahl Personen im Sichelzell-Register: 406, Faktor: 283/406). Der Zähler berücksichtigt also bereits die Tatsache, dass pro Person, die aus dem Register hospitalisiert wurde (das waren 147) mehr als eine Hospitalisierung (283) erfolgte. Eine genaue Jahresangabe, von wann die Registerdaten stammen, konnte nicht gefunden werden; es ist lediglich angegeben, dass sie aus dem ersten Follow-up-Jahr sind.

Zur Berechnung der Obergrenze wird die Studie von Kunz u. a. (2017) mit Daten von 2019 aktualisiert und erweitert. Die Herkunftsstaaten mit den zehn höchsten Patientenzahlen für Deutschland sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Geschätzte Zahl der homozygoten Sichelzell-Patienten in Deutschland 2019

Herkunft	Zahl der Personen im Jahr 2019	HbS-Allelfrequenz im Herkunftsgebiet	Geschätzte Zahl der Sichelzell-Patienten mit Genotyp HbSS
Nigeria	73'515	0.171	2'150
Westafrika	63'140	0.085	456
Kamerun	26'255	0.120	378
Kongo	8'775	0.165	239
Griechenland	363'650	0.026	246
Syrien	789'465	0.025	493
Ghana	37'465	0.087	284
Togo	11'250	0.125	176
Libanon	41'310	0.049	99
Zentralafrika	12'265	0.077	73
<i>Rest der Welt</i>			372
Summe			4'966

Die Methodik folgt der von Kunz u. a. (2017). Dargestellt sind die zehn wichtigsten Herkunftsgebiete für das Auftreten der homozygoten Sichelzellkrankheit (Genotyp HbSS) in Deutschland. Die geschätzte Zahl der HbSS-Patienten ergibt sich nach dem Hardy-Weinberg Gesetz aus der Anzahl der Personen aus dem jeweiligen Gebiet und der HbS-Allelfrequenz (diese geht zurück auf Piel u. a., 2013). In der Studie werden über 20 weitere Herkunftsgebiete berücksichtigt, aus denen noch 372 weitere Fälle kommen (Zeile «Rest der Welt»).

Quelle: Novartis (2020 Tabelle 3-1).

Kunz und Koautoren schätzen nur die Prävalenz der in Deutschland lebenden ausländischen Bevölkerung mit dem Genotyp HbSS. Die Prävalenz der dort nicht berücksichtigten übrigen Genotypen wird über den Anteil der Patienten mit diesem Genotyp an der Gesamtzahl der Patienten im deutschen Sichelzell-Register hochgerechnet ($319/425=75.1$ Prozent). So werden aus den 4'966 die angegebenen 6'616 Patienten als Obergrenze.

Die Zahl der über 15-jährigen Sichelzellerkranken wurde analog berechnet; die benötigten Daten liegen offenbar auch in einer Differenzierung nach Alter vor.⁷

Zur Abschätzung der Inzidenz werden in dieser Studie sechs Beiträge aus der Fachliteratur diskutiert. Alle berücksichtigen nur die Geburtenprävalenz der Sichelzellkrankheit in Deutschland. Die festgestellten Raten schwanken zwischen 0.79 und 4.19 je 10'000 Neugeborenen. Die hohen Werte kommen aus Städten (Hamburg und Berlin) und sind deshalb nicht repräsentativ für Deutschland. Auf der anderen Seite ist auch der niedrigste Wert aus Südwestdeutschland nicht repräsentativ für das gesamte Bundesgebiet.

Zur Bestimmung des plausiblen Bereichs setzen die Autoren von Novartis (2020) bei den Zahlen einer Versicherung (AOK) für 2009-2010 Geborene an: 1.96 je 10'000 Lebendgeborene. Da diese Kasse als allgemeine Ortskrankenkasse eher überproportional von Migranten «gewählt» wird, schätzen die Autoren die Rate der Geburtenprävalenz auf 1 bis 2 je 10'000 Lebendgeborene.

⁷ In der Studie ist die Altersgrenze angegeben als 16 Jahre und älter, nicht 15. (Die 16 Jahre stammen von Anforderungen des Medikaments Crizanlizumab).

Daraus können wir die Geburtenprävalenz abschätzen: Bei 739'000 Lebendgeburten (Jahr 2022, Quelle Destatis) ergibt sich eine Geburtenprävalenz von 74 bis 148.

Einschätzung

Das oben beschriebene Vorgehen wird vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als gut bewertet. Auch aus unserer Sicht ist das Vorgehen die beste verfügbare Annäherung an Inzidenz und Prävalenz der Sichelzellerkrankung in Deutschland. Anzumerken ist jedoch die grosse Bandbreite, insbesondere der Prävalenz, und die damit zum Ausdruck gebrachte Unsicherheit. Ob das Register, das in Deutschland gerade aufgebaut wird, hier bald einen Beitrag leisten kann, bleibt abzuwarten.

3 Herleitung plausibler Werte der Prävalenz und Inzidenz in der Schweiz

Im vorigen Abschnitt haben wir die in der Literatur genannten epidemiologischen Daten für die Schweiz bewertet und mussten feststellen, dass keine belastbaren Daten vorliegen. Deshalb suchten wir nach Schätzungen für das vergleichbare Ausland. Als vergleichbares Land mit besserer Datenbasis blieb Deutschland übrig, wo im Rahmen einer Nutzenbewertung für ein Medikament nachvollziehbare und aktuelle Werte hergeleitet wurden (Novartis, 2020).

Um die Ergebnisse von Novartis (2020) schliesslich auf die Schweiz zu übertragen, verwenden wir die Raten von Prävalenz und Inzidenz (es gibt nur Angaben zur Geburtenprävalenz). Die 1'821 bis 6'616 Patienten entsprechen einer Prävalenzrate von 0.22 bis 0.80 je 10'000 Einwohnern (Novartis, 2020, S. 26). Die Inzidenzrate wurde bereits oben diskutiert und wird auf einen Wert von 1 bis 2 je 10'000 Lebendgeborenen geschätzt.

Zur Übertragung auf die Schweiz verwenden wir die «alten» deutschen Raten (Prävalenz 2017-2019, Inzidenz 2009-2010) und multiplizieren sie mit den neusten Schweizer Zahlen zur Bevölkerung und Geburten. So nehmen wir an, dass die Raten unverändert blieben, was insbesondere für die Inzidenz in Anbetracht weiterer Migration eher zu einer Unterschätzung führen dürfte.⁸ In der Schweiz gab es laut [BFS 2022](#) eine Bevölkerung von 8'815'385 und 82'371 Lebendgeburten. Demnach schätzen wir eine Prävalenz zwischen 194 und 705 sowie eine Geburtenprävalenz zwischen 8 und 16. Die Inzidenz aufgrund von Migration fehlt hier. Berücksichtigt sind alle Genotypen der Sichelzellerkrankheit. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengetragen.

Tabelle 4 Epidemiologie der Sichelzellenkrankheit in der Schweiz (Fälle und Raten)

	Prävalenz (Rate je 10'000 Einwohner)	Geburtenprä- valenz (Rate je 10'000 Lebendgeburten)	Beschreibung
Basis	194-705 (0.22-0.80)	8-16 (1-2)	Übertragung der Ergebnisse von Novartis (2020), Schätzung auf Basis Prävalenzrate 2015-2017 und Inzidenzrate 2009-2010, Bevölkerung und Lebendgeburten Schweiz von 2022, alle Genotypen, alle Altersgruppen
Prognose 2025	293-1'005 (0.33-1.13)	n. v.	Wie Basis, nur Prognose der Raten für 2025 (lineare Fortschreibung gem. Novartis, 2020) und lineare Fortschreibung der Bevölkerung in der Schweiz mit Wachstumsrate von 0.9% (Rate für 2022 gem. BFS)
Bevölkerung >15	125-545 (0.14-0.62)	n. v.	Wie Basis, nur Beschränkung auf über 15-jährige Bevölkerung, Raten berechnet aus Novartis (2020)

Schätzungen für Prävalenz und Geburtenprävalenz der Sichelzellerkrankheit für die Schweiz. Punktschätzer innerhalb der jeweils angegebenen Bandbreiten sind nicht verfügbar. Die Inzidenz beschränkt sich auf die Schätzung der Geburtenprävalenz, da für die Inzidenz aufgrund jährlicher Wanderungsströme keine Daten für die Schweiz hergeleitet werden konnten. Für Details siehe Haupttext.

Quelle: Eigene Berechnungen, basierend auf Daten aus Novartis (2020) und Angaben des BFS.

⁸ Ob das so ist, kann nicht sicher gesagt werden. Thomson u. a. (2023) weisen für beide Zahlen zwischen 2000 und 2021 konstante oder sinkende Werte aus. Wir verwenden darum keinen Zu- oder Abschlag auf die Raten.

Unsere Bandbreite der Prävalenz passt gut zur Schätzung der Association Suisse Drépano (2020), die von 400 bis 600 Sichelzellerkranken in der Schweiz ausgeht (siehe für die Vergleichende Tabelle 1). Die in der GBD-Studie von Thomson u. a. (2023) genannte Zahl von 1'030 Patienten scheint weiter zu hoch. Gleiches gilt für die Schätzung der dort angegebenen Inzidenz zwischen 40-49 (Punktschätzer 44). Dementsprechend ist die Inzidenz von Piel u. a. (2013) mit 6 (als Geburtenprävalenz) etwas niedriger als die hier berechnete Bandbreite. In Anbetracht der in den letzten Jahren erfolgten Migration dürfte dieser Wert auf heute hochgerechnet jedoch innerhalb der Bandbreite zu liegen kommen.

Gemäss der Prognose aus Novartis (2020) für 2025 folgt eine Prävalenzrate von 0.33 bis 1.13 je 10'000 Personen. Übertragen auf die Schweiz heisst dies, dass bei konstantem Bevölkerungswachstum von 0.9 Prozent (Rate für 2022 gem. [BFS](#)) nächstes Jahr zwischen 293 bis 1'005 Personen sichelzellkrank sein könnten. Diese Angabe erfolgt unter der Annahme vergleichbarer Migrationsströme zwischen Deutschland und der Schweiz in Bezug auf die Prävalenz der Sichelzellkrankheit. Die Entwicklung der Geburtenprävalenz der Sichelzellkrankheit kann nicht abgeschätzt werden.

Schliesslich kann die Zahl der über 15-jährigen Patienten für die Schweiz abgeschätzt werden. Dafür wird einfach der Abschlag der geschätzten Prävalenz auf die Schweiz übertragen. Für die Untergrenze verringert sich die Prävalenz um den Faktor 0.64 (1'169/1'821) auf 125 und für die Obergrenze um den Faktor 0.77 (5'114/6'616) auf 545. Eine Abschätzung der Geburtenprävalenz ist auch hier leider nicht möglich.

Bei dieser einfach Überschlagsrechnung sind folgende Punkte besonders zu beachten.

- Die Migrationsstruktur, die explizit zur Berechnung des oberen Limits der Prävalenz verwendet wurde, ist in der Schweiz eine andere als in Deutschland. [BFS-Daten](#) zur ständigen ausländischen Wohnbevölkerung zeigen, dass 2022 rund 2.3 Mio. Personen mit ausländischer Staatsangehörigkeit in der Schweiz wohnen. Diese sind nach Regionen und Ländern geschlüsselt und seit 1980 jährlich erhoben.
- Ausserdem zu berücksichtigen ist die nichtausländische Bevölkerung mit relevantem Migrationshintergrund. Als erster Anhaltspunkt sind hier auch wieder [BFS-Daten](#) zur ständigen Wohnbevölkerung (ab 15 Jahre) mit Migrationshintergrund nach Staatsangehörigkeit. Hier sieht man, dass von den rund 3 Mio. Personen mit Migrationshintergrund ein gutes Drittel den Schweizer Pass hat, also je nach Herkunftsland hier ebenfalls mit einem erhöhten Risiko zu rechnen ist. Dazu kommt, dass das BFS eine strenge [Definition des Migrationshintergrunds](#) verwendet.

Von diesen Faktoren ausgehend könnte in einem nächsten Schritt insbesondere die Methodik, die zum oberen Limit der Schätzung der Prävalenz verwendet wurde, auf die Schweiz übertragen werden, um ein präziseres Bild zu erhalten. Ausserdem kann ausgehend von den aggregierten Werten wieder eine Differenzierung nach Genotyp erfolgen.

4 Quellenverzeichnis

- Colombatti, R., Hegemann, I., Medici, M., & Birkegård, C., 2023, Systematic Literature Review Shows Gaps in Data on Global Prevalence and Birth Prevalence of Sickle Cell Disease and Sickle Cell Trait: Call for Action to Scale Up and Harmonize Data Collection. *JCM* 12, 5538. doi:10.3390/jcm12175538
- Dickerhoff, R., 2006, Sichelzellkrankheit in Deutschland - Krankheitsmanifestationen, Therapieoptionen und Möglichkeiten der Optimierung der Betreuung. *Klin Padiatr* 218, 165–169. doi:10.1055/s-2006-933406
- Kato, G.J., Piel, F.B., Reid, C.D., Gaston, M.H., Ohene-Frempong, K., Krishnamurti, L., Smith, W.R., u. a., 2018, Sickle cell disease. *Nat Rev Dis Primers* 4, 1–22. doi:10.1038/nrdp.2018.10
- Kunz, J.B., Cario, H., Grosse, R., Jarisch, A., Lobitz, S., & Kulozik, A.E., 2017, The epidemiology of sickle cell disease in Germany following recent large-scale immigration. *Pediatr Blood Cancer* 64, e26550. doi:10.1002/pbc.26550
- Novartis, 2020, Crizanlizumab (Adakveo®) Novartis Pharma GmbH - Modul 3 A Sichelzellenkrankheit - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB.
- Oyedeki, C.I., Oyesanya, T., & Strouse, J.J., 2021, Living Beyond Life Expectancy: Experience with Aging for Older Adults with Sickle Cell Disease. *Blood* 138, 492. doi:10.1182/blood-2021-147288
- Piel, F.B., Patil, A.P., Howes, R.E., Nyangiri, O.A., Gething, P.W., Dewi, M., Temperley, W.H., Williams, T.N., Weatherall, D.J., & Hay, S.I., 2013, Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *The Lancet* 381, 142–151. doi:10.1016/S0140-6736(12)61229-X
- Quinn, C.T., Rogers, Z.R., McCavit, T.L., & Buchanan, G.R., 2010, Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 115, 3447–3452. doi:10.1182/blood-2009-07-233700
- Thomson, A.M., McHugh, T.A., Oron, A.P., Teply, C., Lonberg, N., Vilchis Tella, V., Wilner, L.B., u. a., 2023, Global, regional, and national prevalence and mortality burden of sickle cell disease, 2000–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Haematology* 10, e585–e599. doi:10.1016/S2352-3026(23)00118-7