



Beratungsverfahren gemäß § 26 i.V.m § 25 Abs. 3 i.V.m § 135 SGB V

## **Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)**

Stand: 01.09.2015

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>1</b>
A-1	Rechtsgrundlagen.....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung .....	1
A-2.1	Medizinischer Hintergrund .....	1
A-2.2	Nutzenbewertung .....	2
A-2.2.1	Methodik .....	2
A-2.2.2	Ergebnisse.....	3
A-2.2.3	Fazit der Nutzenbewertung .....	5
A-2.3	Medizinische Notwendigkeit.....	5
A-2.3.1	Überprüfung des Kriteriums gemäß § 25 Abs. 3 Nr. 4 SGB V .....	6
A-3	Wirtschaftlichkeit.....	6
A-4	Gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren .....	7
A-4.1	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V.....	7
A-4.2	Stellungnahmeverfahren nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG).....	7
A-5	Bürokratiekostenermittlung .....	8
A-6	Verfahrensablauf .....	11
A-7	Empfehlung für die Einführung eines Screenings auf Mukoviszidose.....	13
A-7.1	Ablauf .....	13
A-7.1.1	Dreistufiger Screening Algorithmus .....	13
A-7.1.2	Konkretisierung der Mutationsanalyse.....	14
A-7.1.3	Failsafe-Verfahren („Safety Net“) .....	16
A-7.1.4	Konfirmationsdiagnostik (Bestätigungsdiagnostik).....	17
A-7.1.5	Befundmitteilung, Recht auf Nichtwissen, Nachverfolgung.....	18
A-7.1.6	Evaluation und qualitätssichernde Maßnahmen .....	18
A-8	Fazit – Zusammenfassende Bewertung.....	19
A-9	Beschluss .....	21
A-10	Anhang.....	30
A-10.1	Antrag zur Beratung zur Überarbeitung der Kinder-Richtlinien nach § 135 SGB V .....	30
A-10.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V.....	32
<b>B</b>	<b>Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit.....</b>	<b>34</b>
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung.....	34
B-2	Medizinische Grundlagen .....	35
B-2.1	Allgemeine Informationen zum Krankheitsbild Mukoviszidose .....	35
B-2.2	Epidemiologie und Genetik.....	36

B-2.3	Symptome .....	36
B-2.4	Diagnostik.....	37
B-2.5	Therapie .....	37
B-2.6	Screening auf Mukoviszidose .....	38
B-3	Sektorenübergreifend einheitliche Bewertung des Nutzens .....	38
B-3.1	Ergebnisse .....	39
B-3.2	Zusammenfassende Nutzenbewertung.....	40
B-4	Sektorenübergreifend einheitliche Bewertung der medizinischen Notwendigkeit .....	41
B-4.1	Recht auf Nichtwissen .....	42
B-4.2	Qualitätssicherung/ Evaluation/ Dokumentation.....	43
B-4.3	Screeningstrategie.....	44
B-4.4	Einbindung in das Erweiterte Neugeborenen Screening .....	46
B-4.5	Merkblatt zur Unterstützung der ärztlichen Aufklärung.....	46
B-4.6	Bewertungsverfahren der Gendiagnostik-Kommission gemäß Gendiagnostikgesetz .....	46
B-4.7	Zusammenfassung .....	46
B-5	Anhang.....	49
B-5.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens.....	49
B-5.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger .....	49
B-5.1.2	Fragebogen zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen .....	50
B-5.1.3	Übersicht der eingegangenen Einschätzungen .....	52
B-5.1.4	Inhalte der Einschätzungen.....	52
B-5.2	Abschlussbericht zum Screening auf Mukoviszidose .....	52
<b>C</b>	<b>Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA nach     1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO.....</b>	<b>53</b>
C-1	Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen .....	53
C-2	Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer .....	53
C-3	Gesetzlich vorgesehene Stellungnahmen .....	54
C-3.1	Institutionen / Organisationen, denen nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde.....	54
C-3.1.1	Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen .....	54
C-3.1.2	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen .....	54
C-3.1.2.1	Teilnehmer der Anhörung und Offenlegung von Interessenskonflikten.....	54
C-3.2	Stellungnahmeverfahren nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG).....	56
C-4	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	60
<b>D</b>	<b>Anlagenverzeichnis.....</b>	<b>61</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AG	Arbeitsgruppe
BÄK	Bundesärztekammer
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVDH	Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V.
CF	Cystic Fibrosis
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembran Regulator
DNA	Deoxyribonucleid acid
FBMed	Abteilung Fachberatung Medizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GEKO	Gendiagnostik-Kommission
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
H. influenzae	Haemophilus influenzae
HTA	Health Technology Assessment
IGF1	Insulin-like growth-factor 1
IKK	Innungskrankenkasse
IRT	Immunreaktives Trypsin
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MI	Mekoniumileus
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PAP	Pankreatitis-assoziiertes Protein
PPV	positive predictive value
QS	Qualitätssicherung
S. aureus	Staphylokokkus aureus
U2	Vorsorgeuntersuchung für Kinder zwischen dem 3. und 10. Lebensstag
U3	Vorsorgeuntersuchung für Kinder zwischen der 4. und 5. Lebenswoche
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## **A Tragende Gründe und Beschluss**

### **A-1 Rechtsgrundlagen**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V i.V.m § 25 Abs. 3 und § 26 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Untersuchung zur Früherkennung von Krankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Der G-BA überprüft derzeit auf Antrag des IKK-Bundesverbandes vom 01.02.2005, gemäß § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V i.V. mit § 25 Abs. 3 SGB V und § 26 SGB V, die Inhalte der Kinder-Richtlinien. Die Veröffentlichung des Beratungsthemas erfolgte am 09.04.2005 im Bundesanzeiger. Das Teilberatungsthema ‚Screening auf Zystische Fibrose (Mukoviszidose)‘ wurde separat am 13.03.2008 im Bundesanzeiger veröffentlicht und ein erstes Stellungnahmeverfahren dazu eingeleitet.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit eines Screenings auf Mukoviszidose berücksichtigt die Auswertung der systematischen Bewertung der Fachberatung Medizin, der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der dort benannten Literatur und die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden. Bei Beschlüssen des G-BA, die eine genetische Reihenuntersuchung regeln, ist gemäß § 16 Absatz 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG) die Stellungnahme der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) in die Entscheidung einzubeziehen.

Entscheidungen des G-BA erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA. Die Verfahrensordnung legt u.a. den Ablauf der Beratungen für eine sektorenübergreifende Methodenbewertung fest, beschreibt die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sieht als Basis für die Entscheidungen des G-BA eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

### **A-2 Eckpunkte der Entscheidung**

#### **A-2.1 Medizinischer Hintergrund**

Mukoviszidose (Zystische Fibrose) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung. In Folge eines Proteindefekts entstehen zähflüssige Sekrete, die insbesondere in der Lunge, im Darm, in der Leber und im Pankreas zu schweren Funktionsstörungen führen können.

Autosomal-rezessive Erkrankung bedeutet, dass nur die Personen erkrankt sind, die eine Veränderung (Mutation) in beiden Kopien eines bestimmten Gens haben. Personen die Veränderungen nur in einer Kopie des Gens haben, sind gesunde Mutationsträger (Carrier). Abhängig von den verschiedenen Mutationsgruppen kann es schwere und mildere Krankheitsverläufe geben. Das Ausmaß der pulmonalen Erkrankung ist der kritische Faktor, der die Lebenserwartung und Lebensqualität bestimmt. Die Einschränkung der Lungenfunktion ist die häufigste Todesursache.

Die Symptome können durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert werden, so dass die Lebenserwartung kontinuierlich gestiegen ist. Während bis Mitte des 20. Jahrhunderts die meisten Erkrankten bereits im Säuglings- oder frühen Kindesalter starben, liegt der Median der Überlebensdauer derzeit bei etwa 40 Jahren (Wissenschaftlicher Beirat

„Qualitätssicherung Mukoviszidose“, 2010). Wesentliche Elemente dieser Therapie sind die Vermeidung und Therapie häufiger Atemwegsinfektionen, die ausreichende Zufuhr von Energie, Verdauungsenzymen und Vitaminen sowie sekretmobilisierende Maßnahmen (Ausscheiden des Schleims mit Hilfe von Krankengymnastik und Inhalationstherapie). Für eine kleine Subgruppe an Patienten mit der seltenen Mutation G551D ist neben der symptomatischen Therapie inzwischen ein Medikament (Ivacaftor) verfügbar, das am Basisdefekt angreift. Ähnliche mutationsspezifische Therapien sind auch für andere Patientengruppen in der klinischen Entwicklung.

Ziel eines Screenings auf Mukoviszidose ist eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts, damit möglichst früh mit einer Therapie begonnen werden kann und so die Lebensqualität und die Überlebenswahrscheinlichkeit der Kinder mit Mukoviszidose verbessert werden. Für ein Screening auf Mukoviszidose werden international unterschiedliche Tests und Testkombinationen verwendet. In fast allen Screeningprogrammen wird bei allen Neugeborenen Immunreaktives Trypsin (IRT) bestimmt. IRT ist ein indirekter Marker für die Schädigung des Pankreas, die bei den meisten Neugeborenen mit Mukoviszidose vorliegt. Allerdings ist der Test bzgl. Mukoviszidose nicht sehr trennscharf. Dies hat zur Folge, dass viele falsch-positive Befunde entstehen und abgeklärt werden müssen. Um die Anzahl der im Screening falsch-positiven Befunde zu reduzieren, wird IRT in vielen Screeningprogrammen (bei positivem Ergebnis) durch einen zweiten Test ergänzt. Diese zweite Untersuchung ist häufig eine DNA-Analyse. Allerdings entsteht bei der Anwendung einer DNA-Analyse das Problem, dass auch gesunde Mutationsträger (Carrier) identifiziert werden. In den letzten Jahren wurde mit dem Pankreatitis-assoziierten Protein (PAP) ein weiterer biochemischer Test für das Screening auf Mukoviszidose entwickelt. PAP ist ebenfalls nicht spezifisch für Mukoviszidose, aber regelmäßig bei Mukoviszidose erhöht und wurde in den Studien in Kombination mit IRT anstelle von DNA-Mutationsanalysen oder ergänzend eingesetzt. Hierdurch soll das Problem der Carrier-Detektion reduziert werden.

Als Bestätigungstest/Goldstandard für die Diagnosestellung bei Mukoviszidose wird in den meisten internationalen Screeningprogrammen der sog. Schweißtest angewendet. Es handelt sich um die Chloridbestimmung im Schweiß. In den abklärungsbedürftigen Fällen, bei denen eine unzureichende Schweißproduktion (z. B. Früh- oder Neugeborene) vorliegt oder der Schweißtest kein eindeutiges Ergebnis liefert, sind andere Methoden als alternative Konfirmationsdiagnostik möglich. In den letzten Jahren wurde in mehreren europäischen Ländern (u. a. Großbritannien, Schweiz, Niederlande) ein Screening auf Mukoviszidose implementiert.

## **A-2.2 Nutzenbewertung**

### **A-2.2.1 Methodik**

Grundlage der Nutzenbewertung ist der Bericht der Fachberatung Medizin des G-BA zum Neugeborenen-Screening Mukoviszidose in der Fassung vom 08.05.2013. Dieser Bericht umfasst einen systematischen Review der wissenschaftlichen Literatur zu folgenden Fragestellungen:

1. Haben Kinder, deren Mukoviszidose im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings in den ersten Wochen nach der Geburt diagnostiziert wurde, Vorteile im Hinblick auf ihre körperliche und geistige Entwicklung, ihren Gesundheitszustand und ihre Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Kindern, deren Mukoviszidose aufgrund von klinischen Symptomen außerhalb eines Neugeborenen-Screenings diagnostiziert wurde?
2. Wie gut ist die diagnostische Genauigkeit unterschiedlicher Screeningtest-Kombinationen im Vergleich?

Ergänzend zu diesen Fragestellungen wurden im Verlauf der Beratungen weitere Einzelaspekte bearbeitet:

- Auswirkungen des Ernährungszustandes als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens.
- Potentieller Schaden des Mukoviszidose-Screenings anhand der in dem Bericht zum Neugeborenen-Screening ausgewerteten Studien.
- Modellierung der diagnostischen und finanziellen Auswirkungen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose.
- Synopse von Screeningstrategien, die auf der Testkombination IRT-PAP basieren.

### **A-2.2.2 Ergebnisse**

Die Literaturrecherche nach relevanten Primärstudien wurde am 17.03.2008 durchgeführt, eine Update-Recherche erfolgte am 19.01.2009. Zur Auswertung gelangten 7 kontrollierte Studien in 37 Publikationen zur Fragestellung 1 sowie 17 Studien zur Fragestellung 2. Zusätzlich wurden Registerstudien aus drei Ländern, 3 systematische Reviews, 5 HTA-Berichte und 5 Stellungnahmen ausgewertet. Weitere systematische Recherchen und Auswertungen wurden 2009/2010 zu den Auswirkungen des Ernährungszustands (20 Publikationen) sowie Ende 2012 zur Screeningstrategie IRT-PAP (7 weitere Publikationen) durchgeführt.

#### **Ergebnisse zum Nutzen eines Neugeborenen-Screenings (Fragestellung 1)**

Die 7 maßgeblichen Studien zur 1. Fragestellung gliederten sich in 2 Studien der Evidenzstufe I und eine Studie der Stufe II und 4 Studien der Evidenzstufe III, mit einer Beobachtungsdauer von max. 16 Jahren. Bezogen auf patientenrelevante Endpunkte ergab die Auswertung der Studien die folgenden Ergebnisse:

- Es kann keine belastbare Aussage darüber abgeleitet werden, ob ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose die Mortalität beeinflusst.
- In vier der fünf Studien, die die körperliche Entwicklung untersuchten, zeigten sich Vorteile in der körperlichen Entwicklung, allerdings waren die Endpunkte nicht einheitlich definiert und zum Teil war die klinische Relevanz unklar. Der Unterschied in den Variablen der körperlichen Entwicklung zu Gunsten der Screeninggruppe, kann als Hinweis auf einen Nutzen des Screenings gewertet werden.
- Bezogen auf die Lungenfunktion lässt sich keine abschließende Aussage darüber machen, ob ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose einen positiven Effekt hat.

#### **Ergebnisse zu diagnostischen Tests auf Mukoviszidose im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings (Fragestellung 2)**

IRT alleine erweist sich in den Studien als nicht ausreichend spezifisch. Die Kombination mit einem weiteren Test (zweiter IRT, DNA-Mutationsanalyse) erhöht die Spezifität und den Positiven Prädiktiven Wert deutlich. Je nach Ausgestaltung der nachfolgenden Tests (zweite Screeningstufe, *failsafe*-Verfahren) kann die Zahl der erforderlichen konfirmatorischen Schweißtests reduziert bzw. die Balance zwischen Sensitivität und konfirmatorischen Untersuchungen optimiert werden. DNA-Mutationsanalysen führen zur zusätzlichen Identifikation von gesunden Heterozygoten (ca. 2 bis 10 pro entdeckten Mukoviszidose-Fall). Die mit dem Screeningprogramm verbundene Intention der Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts kann bei Einhaltung des Screeningprotokolls erreicht werden.



## **Ergebnisse zu den ergänzenden Fragestellungen**

### *Auswirkungen des Ernährungszustandes als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens*

Die Auswertung der Studien zur Fragestellung 1 zeigte bei den gescreenten Kindern einen Vorteil bei der körperlichen Entwicklung. Allerdings war die klinische Relevanz dieses Unterschieds unklar. Daher erfolgte zusätzlich noch eine Bewertung des Ernährungszustands als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens. Hierfür standen Daten aus Registern, Querschnittsstudien und Kohortenstudien (überwiegend retrospektiv) zur Verfügung. Die Auswertung der Studien ergibt einen Hinweis für eine reduzierte Mortalität durch Screening. Hierbei handelt es sich allerdings um eine indirekte Verknüpfung von Studienergebnissen. Ein kausaler Nachweis lässt sich auf der Basis der vorhandenen Evidenz nicht zeigen.

### *Potentieller Schaden des Mukoviszidose-Screenings*

Aussagen zum Schadenspotential des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose machten nur wenige Publikationen. In 3 Publikationen fanden sich lediglich in der Diskussion unspezifische Verweise darauf, dass durch das Screening milde bzw. asymptomatische Formen der Mukoviszidose identifiziert werden könnten und ggf. daraus eine Übertherapie resultieren könnte. Die Arbeitsgruppe der Wisconsin-Studie beschäftigte sich in mehreren Publikationen mit dem häufigeren Auftreten von *P. aeruginosa*-Infektionen bei einer Gruppe gescreenter Mukoviszidose-Kinder. Hieraus wurde die Forderung abgeleitet, effektive Hygienestandards einzuführen, um eine Übertragung von *P. aeruginosa* auf bisher nicht infizierte Kinder aus dem Screeningprogramm zu vermeiden. Dieses Risiko wurde in zwei anderen Publikationen aufgegriffen, dort wurde aber kein erhöhtes Infektionsrisiko für gescreente Mukoviszidose-Kinder berichtet. Ebenfalls aus der Wisconsin-Studie resultierten zwei Publikationen, die sich mit psychosozialen Aspekten des Screenings sowie der Auswirkung falsch-positiver IRT-Tests beschäftigten. Die Zeitspanne der Unsicherheit zwischen (falsch-)positivem IRT-Test und dem Schweißtest wurde mit 3 Tagen angegeben, die für die Eltern mit großer Besorgnis verbunden ist, aber auch mit der Gewissheit, die Krankheit vermeintlich rechtzeitig entdeckt zu haben. Anhand der in dem Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose ausgewerteten Studien gab es keine eindeutigen Belege für einen Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose. Allerdings ließen sich Ansatzpunkte finden, die bei der Implementation eines Screeningprogramms zu beachten sind.

### *Modellierung der diagnostischen und finanziellen Auswirkungen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose*

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die simulierten Screening-Strategien einen vergleichbaren diagnostischen Ertrag aufweisen und auch die Kosten aller drei Strategien sind vergleichbar.

### *Ergänzende Auswertung von Erkenntnissen zu IRT-PAP-Screening-Strategien*

Da nach Fertigstellung des Berichts mehrere Studien zu IRT-PAP-Screeningstrategien publiziert wurden, erfolgte Ende 2012 eine Update-Recherche. Die Synopse zu IRT-PAP-Strategien enthält Erkenntnisse aus 5 Studien in vier Ländern. Die Screeningstrategien waren heterogen aufgebaut und daher schwer zu vergleichen. Die Studien zeigten, dass eine Screeningstrategie mit IRT-PAP im Vergleich zu IRT-DNA den Vorteil hat, dass keine heterozygoten Mutationsträger im Screening entdeckt werden. Allerdings erhöht sich durch eine IRT-PAP-Strategie die Anzahl der falsch-positiven Befunde und die Anzahl der durchzuführenden Bestätigungstests deutlich.

### **A-2.2.3 Fazit der Nutzenbewertung**

Die Evidenzlage für eine Nutzenbewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose ist trotz des Vorliegens randomisiert-kontrollierter Screeningstudien mit einer Beobachtungszeit von max. 16 Jahren nicht befriedigend. Nach derzeitiger Evidenzlage kann ein Screening auf Mukoviszidose die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen. Aus einer indirekten Verknüpfung von Studienergebnissen gibt es einen Hinweis, dass der Ernährungszustand ein prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben ist. Das Schadenpotential des Screenings, beispielsweise durch falsch-positive Befunde, Identifikation von milden Verlaufsformen oder Carrier, kann durch eine entsprechende Ausgestaltung des Screenings minimiert werden. Ein Schaden durch eine frühere Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei gescreenten Kindern gegenüber nicht gescreenten Kindern wurde vor 20 Jahren in einem Einzelfall gezeigt, ist aber heute unter den standardisierten hygienischen Bedingungen vermeidbar.

### **A-2.3 Medizinische Notwendigkeit**

Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit erfolgt gemäß Verfahrensordnung des G-BA unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf und der bereits in der GKV-Versorgung etablierten diagnostischen Alternativen.

Die Inzidenz der Mukoviszidose für Deutschland wird in der Publikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2004 "The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis" mit 1:3.300 angegeben. Bei etwa 700.000 Geburten pro Jahr ist somit in Deutschland mit rund 220 betroffenen Neugeborenen zu rechnen. In Folge von Mukoviszidose können insbesondere schwere Funktionsstörungen in der Lunge, im Darm, in der Leber und im Pankreas auftreten. Diese Symptome können durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert werden. Wesentliche Elemente dieser Therapie sind die Vermeidung und Therapie häufiger Atemwegsinfektionen, die ausreichende Zufuhr von Energie, Verdauungsenzymen und Vitaminen sowie sekretmobilisierende Maßnahmen (Ausscheiden des Schleims mit Hilfe von Krankengymnastik und Inhalationstherapie).

Derzeit können Kinder mit Mukoviszidose erst dann identifiziert werden, wenn bereits erste Symptome aufgetreten sind. Dabei muss berücksichtigt werden, dass eine frühzeitige Diagnose nur anhand der Symptome, aufgrund der großen Variationsbreite in der Ausprägung, problematisch sein kann. Da Mukoviszidose eine seltene Erkrankung ist, wird eine mukoviszidose-spezifische Diagnostik (u. a. Schweißtest) meist erst nach einer Vielzahl von anderen Untersuchungen durchgeführt. Der Median des derzeitigen Diagnosealters liegt bei 40 Wochen. Ein verspäteter Therapiebeginn kann insbesondere zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der körperlichen Entwicklung führen und so die Lebensqualität und das Langzeitüberleben nachteilig beeinflussen. Mit einem Mukoviszidose-Screening bei Neugeborenen sollen Kinder mit Mukoviszidose früher identifiziert werden, die aufgrund der klinischen Symptome ansonsten erst später diagnostiziert würden. Hierdurch soll eine im Durchschnitt früher einsetzende Therapie erreicht werden. Ein Mekoniumileus – und mögliche Todesfälle in Folge eines Mekoniumileus – können durch ein Neugeborenen-Screening allerdings nicht verhindert werden.

Nach derzeitiger Evidenzlage kann ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose den Diagnosezeitpunkt vorverlagern und die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen. Aus einer indirekten Verknüpfung von Studienergebnissen gibt es einen Hinweis, dass der Ernährungszustand ein prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben ist. Eine direkte Evidenz für die Senkung der Mortalität und die Verbesserung der Lungenfunktion durch ein Mukoviszidose-Screening gibt es allerdings nicht.

Die in dem Bericht ausgewerteten Studien ergeben keine eindeutigen Belege für einen Schaden des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose. Das Schadenpotential des Screenings, beispielsweise durch falsch-positive Befunde, Identifikation von milden Verlaufsformen oder Carrier, kann durch die Ausgestaltung des Screeningprogramms

minimiert werden. Ein Schaden durch eine frühere Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei gescreenten Kindern gegenüber nicht gescreenten Kindern wurde vor 20 Jahren in einem Einzelfall gezeigt, ist unter den standardisierten hygienischen Bedingungen heute jedoch vermeidbar.

Derzeit gibt es in Deutschland keine spezifische Früherkennungsuntersuchung für Mukoviszidose. Zu den Kinderfrüherkennungsuntersuchungen (U1 –U9) gehört zwar eine eingehende körperliche Untersuchung, bei der erste Symptome einer Mukoviszidose, wie beispielsweise Gedeihstörungen erkannt werden könnten. Allerdings sind diese Symptome sehr unspezifisch und derzeit werden in Deutschland nur ca. 50 – 55 % aller inzidenten Mukoviszidose-Fälle im ersten Lebensjahr diagnostiziert. Wie die Nutzenbewertung gezeigt hat, kann durch ein Screening auf Mukoviszidose der Diagnosezeitpunkt vorverlegt und die körperliche Entwicklung bei Kindern mit Mukoviszidose verbessert werden.

#### **A-2.3.1 Überprüfung des Kriteriums gemäß § 25 Abs. 3 Nr. 4 SGB V**

Die Bestätigungsdiagnostik ist nicht Gegenstand des Screenings und damit dieser Beschlussfassung. Allerdings soll bei Einführung von Früherkennungsuntersuchungen überprüft werden, ob genügend Ärztinnen und Ärzte und Einrichtungen zur Verfügung stehen, um die durch das Screening entdeckten Verdachtsfälle diagnostizieren und behandeln zu können.

Es wird erwartet, dass durch das empfohlene Screening ca. 845 Kinder mit positiven Screeningbefunden eine Bestätigungsdiagnostik benötigen. In der Regel wird ein Schweißtest als Bestätigungsdiagnostik durchgeführt. Dieser Test ist bereits jetzt zur Diagnosestellung bei Verdacht auf Mukoviszidose in der Versorgung etabliert. Durch ein Screening auf Mukoviszidose werden insgesamt nicht mehr Diagnosen erwartet, sondern die Diagnosen werden lediglich zu einem früheren Zeitpunkt gestellt. Entsprechend stehen genügend auf Mukoviszidose spezialisierte Einrichtungen zur Verfügung, um die positiven Screeningbefunde abzuklären und ggf. zu behandeln. Vermutlich werden perspektivisch weniger Schweißtests durchgeführt, da eine Abklärung aufgrund unspezifischer Symptome zunehmend weniger wird. Eine Liste mit solchen spezialisierten Einrichtungen (etwa 85) kann zum Beispiel auf <http://muko.info/forschung/public-reporting.html> abgerufen werden. Eine Abklärung von auffälligen Screeningbefunden in Mukoviszidose-spezialisierten Einrichtungen ist zu empfehlen. Sollte dies nicht möglich sein, kann die Abklärung auch von anderen Ärztinnen und Ärzten und Einrichtungen durchgeführt werden.

### **A-3 Wirtschaftlichkeit**

Der Bericht der Fachberatung Medizin umfasst auch eine Modellierung der diagnostischen und finanziellen Auswirkungen bei Einführung eines Screenings auf Mukoviszidose in Deutschland. Die Entscheidungsbaumanalyse führt verschiedene Varianten des Screenings, Kosten- und Nutzenparameter sowie Parameter der Erkrankung, ihrer Behandlung und ihrer Konsequenzen zusammen. Die Modellperspektive entspricht (nach Möglichkeit) der Versicherungsgemeinschaft der GKV. Der Betrachtungshorizont liegt bei 3 Jahren, da eine längere Simulationsdauer mit erheblichen Verzerrungsrisiken verbunden ist.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die simulierten Screening-Strategien einen vergleichbaren diagnostischen Ertrag aufweisen. Die jährlichen Kosten eines Screenings auf Mukoviszidose liegen demnach in Deutschland je nach Screening-Strategie zwischen 1,6 – 2 Mio. EUR, d.h. pro gescreentem Kind zwischen 2,30 und 3,00 EUR. Die Screening-Kosten pro entdeckten Fall liegen zwischen 8.800 und 10.900 EUR. Aufgrund der Annahme von höheren Behandlungskosten in einer Welt ohne Screening sind alle Screening-Strategien mit deutlichen Einsparungen bei inkrementellen Behandlungskosten verbunden. Im Vergleich zur Welt ohne Screening ist bei den inkrementellen Gesamtkosten (Screening- und Behandlungskosten) in etwa von einem neutralen Gesamteffekt für alle Strategien auszugehen.

## **A-4 Gesetzlich vorgesehene Stellungsverfahren**

### **A-4.1 Stellungsverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V**

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) hat am 26.06.2014 die Einleitung der Stellungsverfahren gemäß

- a) § 91 Abs. 5 SGB V der Bundesärztekammer,
- b) § 91 Abs. 5a SGB V der Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
- c) § 92 Abs. 7d Satz 1. Halbsatz SGB V der einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften,
- d) § 92 Abs. 7d Satz 2. Halbsatz SGB V der betroffenen Medizinproduktehersteller

beschlossen. Am 26.06.2014 wurde das Stellungsverfahren mit einer Frist bis zum 25.07.2014 eingeleitet. Die vollständigen Stellungnahmen und die Würdigung des UA MB sind in den Anlagen 1 und 2 dieser Zusammenfassenden Dokumentation (ZD) abgebildet.

Im Rahmen des Stellungsverfahrens haben folgende Stellungnahmeberechtigte eine schriftliche Stellungnahme abgegeben:

- Bundesärztekammer
- Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.(GfH)
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin
- Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e.V.
- Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V.
- Verband der Diagnostica-Industrie e.V.
- Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie e. V. (Fachgesellschaft ist nicht stellungnahmeberechtigt)
- Astra Biotech GmbH

Aufgrund der Empfehlungen der Stellungnehmer wurde der absolute Grenzwert für den PAP-Test durch einen Perzentilenwert ersetzt (siehe Ausführungen unter 7.1.1). Außerdem wurde eine Übergangsregelung für die Mutationsanalyse in den Beschlussentwurf aufgenommen (siehe Ausführungen unter 7.1.2). Von den Stellungnehmern vorgeschlagenen klarstellenden und redaktionellen Änderungen wurden ebenfalls im Beschlussentwurf umgesetzt.

### **A-4.2 Stellungsverfahren nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG)**

Mit einer genetischen Reihenuntersuchung nach § 16 Abs. 1 GenDG darf nur begonnen werden, wenn die GEKO die Untersuchung gemäß § 16 Abs. 2 GenDG schriftlich bewertet hat.

Der UA MB hat frühzeitig (Schreiben vom 11.07.2013) die GEKO in das Beratungsverfahren zur Vorbereitung von Richtlinienänderungen zur „Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres – Screening auf Mukoviszidose“ einbezogen.

Die GEKO wurde über die Einleitung des gesetzlichen Stellungnahmeverfahrens unter Kenntnisgabe der Beschlussvorlagen (Version 1.0) zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens nach § 91 Abs. 5 sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V informiert.

Nach Auswertung dieser eingegangenen Stellungnahmen und abschließender Prüfung wurde der GEKO mit den überarbeiteten Beschlussvorlagen (Version 1.1) Gelegenheit zur Stellungnahme gemäß §16 Abs. 2 GenDG gegeben.

Für die Klärung verbleibender Fragen wurde ein Gespräch der zuständigen Arbeitsgruppe (AG) und Mitgliedern der GEKO geführt. Nach Anpassung der Beschlussvorlagen (Version 2.0) wurden diese an die GEKO übersandt zur abschließenden Prüfung und Stellungnahme, die die GEKO in ihrer Plenumsitzung am 26.06.2015 abgestimmt hat.

Der G-BA begrüßt die Stellungnahme der GEKO.

Der UA MB hat die Stellungnahme der GEKO in seiner Sitzung am 30.07.2015 ausgewertet und abschließend beraten.

## **A-5 Bürokratiekostenermittlung**

Laut 1. Kapitel § 5a Abs. 1 VerfO ermittelt der G-BA die infolge seiner Beschlüsse zu erwartenden Bürokratiekosten und stellt diese in den Beschlussunterlagen nachvollziehbar dar. Gemäß Anlage II 1. Kapitel VerfO identifiziert der G-BA hierzu die in seinen Beschlüssen enthaltenen neuen, geänderten oder abgeschafften Informationspflichten für Leistungserbringer.

Der vorliegende Beschluss sieht die Einführung eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose vor. Hierzu wird die Kinder-Richtlinie um einen Abschnitt C II. ergänzt.

Im Folgenden werden die aus dieser Neuregelung resultierenden Informationspflichten für Leistungserbringer sowie die damit einhergehenden Bürokratiekosten dargestellt.

Hinsichtlich der herangezogenen Fallzahl wird von folgenden Annahmen ausgegangen: Die Geburtenzahl betrug im Jahr 2013 (aktuellste verfügbare Daten) 682.000. Um die nachstehende Bürokratiekostenermittlung auf das Versorgungsgeschehen im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung zu beziehen, wird hiervon ein Abschlag von zehn Prozent vorgenommen (ungefährer Anteil der in der privaten Krankenversicherung versicherten Personen), so dass als Basis von 613.800 Geburten jährlich ausgegangen wird.

### a) Aufklärung und Einwilligung der Eltern (§ 32)

Das Erfordernis einer ausdrücklichen und schriftlichen Einwilligung der Personensorgeberechtigten ergibt sich aus § 8 Abs. 1 GenDG; insofern werden mit dem vorliegenden Beschluss seitens des G-BA hierfür keine über die gesetzlichen Vorgaben hinausgehenden Informationspflichten implementiert.

Gemäß § 32 Abs. 1 sind die Personensorgeberechtigten des Neugeborenen vor der Durchführung des Screenings eingehend und mit Unterstützung eines Informationsblattes durch den verantwortlichen Arzt aufzuklären. § 32 Abs. 4 sieht vor, dass die Einwilligung zum bzw. die Ablehnung des Screenings durch die Unterschrift zumindest eines Personensorgeberechtigten zu dokumentieren ist. Hierbei handelt es sich um eine zusätzliche, nicht mit der Aufklärung und Einwilligung der Eltern im Rahmen des bereits etablierten erweiterten Neugeborenen-Screenings identische Aufklärung und Einwilligung.

Die unterschriebenen Aufklärungsbögen werden in der Regel seitens des Arztes für eventuelle Nachweise zu einem späteren Zeitpunkt abgelegt und archiviert. Gemäß Zeitwerttabelle ist für die Standardaktivität „Kopieren, Archivieren, Verteilen“ bei einfacher Komplexität ein Zeitwert von zwei Minuten anzusetzen. Es ist davon auszugehen, dass die Ablage der unterschriebenen Aufklärungsbögen niedriges Qualifikationsniveau (Tarifwert 20,60 Euro/h) voraussetzt. Da sowohl die Einwilligung als auch die Ablehnung der Personensorgeberechtigten durch Unterschrift zu dokumentieren ist, wird an dieser Stelle von einer jährlichen Fallzahl von 613.800 Aufklärungsbögen ausgegangen. Die hieraus resultierenden Bürokratiekosten betragen 421.476 Euro jährlich. Da der G-BA im vorliegenden Fall nicht über die Vorgaben des § 8 Abs. 1 GenDG hinausgeht, werden die entstehenden Bürokratiekosten an dieser Stelle nachrichtlich aufgeführt.

b) Dokumentation der Durchführung des Screenings (§ 35 Abs. 3 u. 4)

Die Dokumentation der Durchführung des Screenings erfolgt im Untersuchungsheft für Kinder (Gelbes Heft, Anlage 1 der Kinder-Richtlinie). Die genauen Dokumentationsvorgaben werden im Rahmen der nachfolgenden Beratungen zur Überarbeitung des Gelben Heftes gestaltet. Insofern werden die im Zuge der Dokumentation entstehenden Bürokratiekosten ebenfalls erst im Rahmen der Überarbeitung des Gelben Heftes abgeschätzt.

Allerdings ist vorgesehen, dass der Einsender gegenüber dem Labor die Einwilligung der Eltern zum Screening auf Mukoviszidose auf der Filterpapierkarte nach Anlage 4 der Kinder-Richtlinie dokumentiert. Dies erfolgt – wie schon hinsichtlich der Einwilligung der Eltern zum erweiterten Neugeborenen-Screening – durch Ankreuzen des entsprechenden Feldes auf der Filterpapierkarte. Der für diesen Dokumentationsvorgang erforderliche Zeitaufwand beträgt geschätzt 15 Sek. Wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Personensorgeberechtigten ihre Einwilligung zum Screening auf Mukoviszidose erteilt, kann an dieser Stelle eine jährliche Fallzahl von 601.500 unterstellt werden (rd. 98 % von 613.800). Wird zudem davon ausgegangen, dass die Dokumentation von Mitarbeitern mit mittleren Qualifikationsniveau (Tarifwert 31,50 Euro/h) vorgenommen wird, resultieren hieraus geschätzte Bürokratiekosten in Höhe von rund 78.950 Euro jährlich.

c) Dokumentation des Datums und des Informationsempfängers der Befundübermittlung (§ 37 Abs. 3)

Gemäß § 37 Abs. 3 sind das Datum der Screening-Befundübermittlung und der Informationsempfänger zu dokumentieren. Es ist davon auszugehen, dass seitens der Labore diese Dokumentation ohnehin regelhaft erfolgt und insofern kein zusätzlicher bürokratischer Aufwand entsteht.

Seitens des Einsenders werden lediglich positive Screeningbefunde den Personensorgeberechtigten mitgeteilt. Wird annäherungsweise von 0,13 Prozent positiven Befunden ausgegangen, ist die diesbezügliche Dokumentation der Befundübermittlung jährlich in rund 800 Fällen erforderlich. Gemäß Zeitwerttabelle ist für die Standardaktivität „Formulare ausfüllen, Beschriftung, Kennzeichnung“ bei einfacher Komplexität ein Zeitwert von drei Minuten anzusetzen. Es wird davon ausgegangen, dass in diesem Fall hohes Qualifikationsniveau (Tarifwert 50,30 Euro/h) erforderlich ist. Damit ergeben sich jährliche Bürokratiekosten in Höhe von rund 2.010 Euro.

d) Genehmigung für Laborleistungen (§ 38)

Gemäß § 38 dürfen Laborleistungen für das Screening auf Mukoviszidose nur erbracht und abgerechnet werden, wenn eine Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung gemäß § 23 vorliegt. Insofern wird an dieser Stelle davon ausgegangen, dass die Genehmigung der Laborleistungen im Zusammenhang mit dem Screening auf Mukoviszidose abgesehen von den beiden unten genannten Punkten e) und f) keinen bürokratischen Mehraufwand seitens der adressierten Labore mit sich bringt, da der Kreis der adressierten Labore deckungsgleich ist zu den Laboren, die bereits Leistungen im Rahmen des etablierten erweiterten Neugeborenen-Screenings erbringen

e) Vorhalten von Listen mit Mukoviszidose-spezialisierten Einrichtungen (§ 39)

Gemäß § 39 sollen die Labore aktuelle Listen mit Mukoviszidose-spezialisierten Einrichtungen vorhalten. Näherungsweise wird an dieser Stelle von einem jährlichen zeitlichen Aufwand von 15 Minuten für die Beschaffung und jährliche Aktualisierung der hierfür notwendigen Informationen und Daten ausgegangen (Standardaktivität „Beschaffung von Daten“, mittlere Komplexität“). Zudem wird davon ausgegangen, dass hierfür mittleres Qualifikationsniveau erforderlich ist (Tarifwert 31,50 Euro/h). Bei einer Fallzahl von bundesweit zwölf Laboren, welche Leistungen des erweiterten Neugeborenen-Screenings durchführen (vgl. DGNS 2014: Nationaler Screeningreport Deutschland 2012), resultieren somit jährliche Bürokratiekosten in Höhe von rund 95 Euro.

f) Jährlicher Qualitätsbericht (§ 40 Abs. 3)

§ 40 sieht vor, dass die Labore in ihren Qualitätsberichten Angaben zu der Zahl der untersuchten Proben, der Zeitspanne zwischen Probeneingang und Mitteilung des Screeningbefundes an den Einsender, die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsschritte, die Anzahl und Art der gemäß § 37 mitgeteilten Screeningergebnisse, die Anzahl der aufgrund auffälliger Konfirmationsdiagnostik angeforderten und mitgeteilten DNA-Mutationsanalysen sowie die vorliegenden Befunde der Konfirmationsdiagnostik darstellen. In diesem Zusammenhang ist davon auszugehen, dass die von den betreffenden Laboren hinsichtlich des erweiterten Neugeborenen-Screenings zu erstellenden Qualitätsberichte gemäß § 26 Abs. 4 des Abschnitts C, I. der Kinder-Richtlinie um die entsprechenden Angaben zum Mukoviszidose-Screening ergänzt werden. Gänzlich neue Berichte sind mithin nicht erforderlich. Zudem kann die Berichterstellung unter Zuhilfenahme entsprechender Softwareanwendungen erfolgen. Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl an Normadressaten (bundesweit führen derzeit zwölf Labore Leistungen des erweiterten Neugeborenen-Screenings durch; vgl. DGNS 2014: Nationaler Screeningreport Deutschland 2012) sowie der voraussichtlich nur geringfügigen Mehraufwände wird an dieser Stelle auf eine detaillierte Abschätzung der Bürokratiekosten verzichtet.

g) Dokumentation der Laborleistungen auf der eingesandten Filterpapierkarte (§ 41 Abs. 1)

Gemäß § 41 gelten die Regelungen des § 27 (Anforderung an die Dokumentation durch die Labore im Rahmen des erweiterten Neugeborenen-Screenings) auch für das Screening auf Mukoviszidose. Insofern sind die Laborleistungen auf der eingesandten Filterpapierkarte (gemäß dem Mustervordruck nach Anlage 4) zu dokumentieren. Für das Screening auf Mukoviszidose sind hierfür jedoch keine neuen, spezifischen Dokumentationsfelder auf der Filterpapierkarte vorgesehen. Vom Labor werden gemäß Nr. 2 a) der Anlage 4 bei allen Blutproben das Datum und die Uhrzeit des Zugangs, das Befundergebnis sowie die interne Dokumentationsnummer des Labors dokumentiert. Insofern entsteht an dieser Stelle durch die Einführung des Mukoviszidose-Screenings kein zusätzlicher Aufwand. Bei auffälligen Befunden werden zudem der Zeitpunkt und der Empfänger der Befundübermittlung festgehalten (siehe hierzu bereits c)). Weitere, im Falle von Kontrollproben zusätzlich entstehende Dokumentationserfordernisse können an dieser Stelle aufgrund der bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich der infrage kommenden Fallzahlen keiner plausiblen Quantifizierung unterzogen werden.

**Zusammenfassung**

Insgesamt entstehen aus der hier vorliegenden Richtlinienänderung jährliche Bürokratiekosten für Leistungserbringer in Höhe von geschätzt 81.055 Euro.

## **A-6 Verfahrensablauf**



Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
	28.01.2005	Antrag des IKK-BV auf Überarbeitung der Kinder-Richtlinien
UA Prävention	01.02.2005	Einrichtung der AG Kinder und Priorisierung des Beratungsthemas ‚Inhaltliche Überarbeitung der Kinder-Richtlinien‘
TG/AG Kinder	05.09.2007	Beratungsbeginn zum Unterthema ‚Screening auf Zystische Fibrose‘ im Rahmen der Überarbeitung der Kinder-Richtlinien
	13.03.2008	Veröffentlichung des Beratungsthemas ‚Screening auf Zystische Fibrose‘ im Bundesanzeiger
UA Prävention	26.02.2008	Beauftragung der Fachberatung Medizin mit einer systematischen Recherche und Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage zum Nutzen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose
	29.06.2010	Vorlage der ersten Fassung des Berichtes der Fachberatung Medizin zur systematischen Recherche und Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage zum Nutzen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose
UA Methodenbewertung	27.06.2013	Der UA MB stimmt der geplanten Ausgestaltung des Screenings zu und beauftragt die AG Kinder mit der Vorbereitung der Einholung der Stellungnahme der GEKO gemäß § 16 Abs. 2 GenDG
AG Kinder	05.06.2014	Abschluss der Beratungen auf AG-Ebene zum Beratungsthema ‚Screening auf Zystische Fibrose‘
UA MB	26.06.2014	Einleitung Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a SGB V und § 92 Abs. 7d S. 1 SGB V und Kenntnisnahme des geplanten Verfahrens zur Einholung der Stellungnahme der GEKO
	26.06.2014	BAnz Veröffentlichung für die Ermittlung der MP-Hersteller
AG Kinder	04.11.2014	Einholung Stellungnahme GEKO gemäß § 16 Abs. 2 GenDG
AG Kinder	01.07.2015	Würdigung der Stellungnahme der GEKO vom 26.06.2015
UA MB	30.07.2015	Würdigung der Stellungnahme der GEKO, Abschließende Beratungen, Beschlussempfehlung
Plenum	20.08.2015	Beschlussfassung
	19.10.2015	Prüfung des Beschlusses durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
	18.08.2016	Veröffentlichung des konsolidierten Beschlusses im Bundesanzeiger
	01.09.2016	Inkrafttreten des konsolidierten Beschlusses

## A-7 Empfehlung für die Einführung eines Screenings auf Mukoviszidose

Nach umfassender Abwägung und unter Einbeziehung der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse wird ein Screening auf Mukoviszidose für Neugeborene empfohlen. Das Screening auf Mukoviszidose unterliegt den Regelungen des GenDG. Die Teilnahme am Screening ist freiwillig. Die Eltern (Personensorgeberechtigten) werden mit Unterstützung eines Informationsblattes über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung aufgeklärt. Gemäß § 9 Abs. 1 Satz 1 GenDG hat die Aufklärung durch eine verantwortliche Ärztin oder einen verantwortlichen Arzt zu erfolgen.

Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt in der Regel zum selben Zeitpunkt und aus derselben Blutprobe wie das erweiterte Neugeborenen-Screening. Das stellt den Regelfall dar, da hier die Aufklärung gemäß § 9 Abs. 1 Satz 1 GenDG durch eine Ärztin oder einen Arzt erfolgt und die Eltern in dieses Vorgehen eingewilligt haben. Die Blutprobe wird in der Regel in dem Labor untersucht, das auch das erweiterte Neugeborenen-Screening durchführt. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet und ausnahmsweise das erweiterte Neugeborenen-Screening ohne ärztliche Aufklärung durchgeführt, muss für das Mukoviszidose-Screening eine zweite Blutprobe abgenommen werden.

So ist bis auf wenige Ausnahmen keine zusätzliche Blutentnahme erforderlich und es können die bereits etablierten Strukturen des erweiterten Neugeborenen-Screenings genutzt werden. Auch wenn im Regelfall dieselbe Blutprobe für beide Screeningverfahren genutzt wird, ist das Screening auf Mukoviszidose eine eigenständige Früherkennungsuntersuchung mit unterschiedlicher inhaltlicher Ausgestaltung. Da diese Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt werden können, sind sie in der Kinder-Richtlinie separat geregelt. Die Aufklärung und Einwilligung erfolgt daher ebenfalls getrennt vom erweiterten Neugeborenen-Screening.

### A-7.1 Ablauf

#### A-7.1.1 Dreistufiger Screening Algorithmus

Es wird ein dreistufiges Screening auf Mukoviszidose empfohlen. Entsprechend den internationalen Empfehlungen wird bei allen Neugeborenen (ohne Mekoniumileus) in einem ersten Schritt eine biochemische Untersuchung des Immunreaktiven Trypsin (IRT) durchgeführt. Bei einem IRT-Wert  $\geq$  99,9. Perzentile ist das Screening ohne weitere Untersuchungen positiv. Bei einem IRT  $\geq$  der 99,0. Perzentile und  $<$  der 99,9. Perzentile wird in einem zweiten Schritt aus derselben Blutprobe ein PAP-Test durchgeführt. Ist dieser größer oder gleich 87,5. Perzentile erfolgt in einem dritten Schritt aus dieser Blutprobe eine genetische Untersuchung auf Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembran Regulator-Gen (CFTR-Gen).

Zunächst wurde im Beschlussentwurf auf der Grundlage der Studien, die im Rahmen der Nutzenbewertung zur IRT-PAP-Screeningstrategie ausgewertet wurden, ein Grenzwert für PAP von  $\geq$  1,6  $\mu\text{g/l}$  festgelegt. Im Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 7d SGB V wurde darauf hingewiesen, dass der PAP-Test ein biologischer Test ist und sich absolute Grenzwerte ständig verändern. Der absolute Grenzwert von  $\geq$  1,6  $\mu\text{g/l}$  hat sich aufgrund der Weiterentwicklung der Testmethode verändert. Auf der Grundlage der Daten

der Uniklinik Dresden wird daher empfohlen, den absoluten Grenzwert durch einen Perzentilenwert von  $\geq 87,5$ . Perzentile zu ersetzen.

Der IRT-Test kann nur bis zu einem Alter von 4 Lebenswochen durchgeführt werden, da im Rahmen der Wisconsin-Studie gezeigt wurde, dass nach einem Lebensalter von 30 Tagen die IRT-Werte von gesunden und erkrankten Kindern überlappten. Bei 15 von 36 Kindern mit Mukoviszidose lagen die IRT-Werte nach einem Lebensalter von 30 Tagen unter dem ursprünglichen Cut-off-Wert.

#### A-7.1.2 Konkretisierung der Mutationsanalyse

Wie oben dargestellt wird bei positivem IRT ( $\geq$  der 99,0. Perzentile und  $<$  der 99,9. Perzentile) und PAP ( $\geq 87,5$ . Perzentile) eine Mutationsanalyse durchgeführt. Für das Screening auf Mukoviszidose werden die zu untersuchenden Mutationen im Anhang der Kinder-RL festgelegt. Laut einer Phänotyp-Genotyp Korrelation, die im sogenannten CFTR 2-Projekt (<http://www.cftr2.org/>) durchgeführt wurde, sind nicht alle Mutationen im CFTR-Gen automatisch auch krankheitsverursachend. In dem Projekt wird unterschieden in „Mukoviszidose-causing mutation“ (*deutsch* -verursachende), „mutation of varying clinical consequence“ (*deutsch* -von unterschiedlicher klinischer Ausprägung) und „non Mukoviszidose-causing mutation“ (*deutsch* nicht-verursachend). Für das Screening auf Mukoviszidose in Deutschland sollen nur eindeutig krankheitsverursachende (Mukoviszidose-causing mutations) Mutationen untersucht werden. Deshalb werden die R117H Mutation sowie die D1152H Mutation (jeweils „mutation of varying clinical consequence“) nicht in die DNA-Mutationsanalyse aufgenommen. Der Nutzen eines Screenings für Betroffene mit diesen Mutationen ist umstritten. Hier gibt es Patienten, die gar nicht erkranken oder nur so unerheblich, dass ein Screening hier zu einer Übertherapie führen würde. Die ausgewählten Mutationen wurden hinsichtlich ihrer Häufigkeit ( $\geq 0,1\%$ ) zusammengestellt, da die Einbeziehung weiterer Mutationen die Sensitivität nur noch unerheblich verbessert, jedoch der Aufwand deutlich erhöht wird. Bei den krankheitsverursachenden Mutationen erfolgt regelhaft eine Erkrankung.

Es wurde die relative Häufigkeit der Mutationen bei den Erkrankten in der deutschen Bevölkerung zugrunde gelegt.

Bereits mit einem Test auf die häufigste Mutation des CFTR, F508del, werden über 75 % der CFTR-Mutationen bei deutschen Patienten aufgedeckt. Eine Abfrage beim deutschen Mukoviszidose-Register (Projekt Qualitätssicherung) 2012 ergab für die häufigsten Mutationen im CFTR folgende Aufstellung:

	<b>Mutation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Relative Häufigkeit</b>	<b>Einordnung</b>
1.	F508del	7907	77,84 %	CF-causing*
2.	N1303K	221	2,18 %	CF-causing
3.	R553X	214	2,11 %	CF-causing
4.	G542X	204	2,01 %	CF-causing
5.	G551D	174	1,71 %	CF-causing
6.	R347P	135	1,33 %	CF-causing
7.	3849-10kb C>T	95	0,94 %	CF-causing
8.	1717-1G>A	87	0,86 %	CF-causing

9.	CFTRdele2,3	83	0,82 %	CF-causing
10.	W1282X	57	0,56 %	CF-causing
11.	2789+5G>A	56	0,55 %	CF-causing
12.	R117H	55	0,54 %	mutation of varying clinical consequence
13.	2183AA>G	43	0,42 %	CF-causing
14.	R1162X	32	0,32 %	CF-causing
15.	M1101K	30	0,30 %	CF-causing
16.	2143delT	28	0,28 %	CF-causing
17.	2184delA	27	0,27 %	CF-causing
18.	3272-26A>G	24	0,24 %	CF-causing
19.	dell507	24	0,24 %	CF-causing
20.	G85E	24	0,24 %	CF-causing
21.	621+1G>T	22	0,22 %	CF-causing
22.	3659delC	18	0,18 %	CF-causing
23.	R334W	17	0,17 %	CF-causing
24.	1677delTA	15	0,15 %	CF-causing
25.	1078delT	14	0,14 %	CF-causing
26.	E92X	13	0,13 %	CF-causing
27.	3905insT	12	0,12 %	CF-causing
28.	D1152H	11	0,11 %	mutation of varying clinical consequence
29.	E60X	11	0,11 %	CF-causing
30.	I336K	11	0,11 %	CF-causing
31.	2184insA	10	0,10 %	CF-causing
32.	A455E	10	0,10 %	CF-causing
33.	Y1092X	10	0,10 %	CF-causing

\*Mukoviszidose = Zystische Fibrose (*engl. Cystic fibrosis = CF*) krankheitsverursachend (CF-causing); Die grau hinterlegten Mutationen sind nicht eindeutig krankheitsverursachend und werden daher nicht in der Kinder-RL berücksichtigt.

Im Stimmnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 7d SGB V wurde darauf hingewiesen, dass derzeit möglicherweise kein Zystische Fibrose-Testkit zur Verfügung steht,

welches ausschließlich die aufgeführten Mutationen umfasst. Die Entwicklung eines entsprechenden Testkits werde ungefähr ein Jahr dauern. Daher wurde in die Anlage 4a eine Übergangsregelung aufgenommen. In den ersten 18 Monaten nach Inkrafttreten des Beschlusses kann die Untersuchung auf die o.g. Mutationen unter Verwendung eines oder mehrerer geeigneter Testkits oder durch andere geeigneter Verfahren erfolgen.

### **A-7.1.3 Failsafe-Verfahren („Safety Net“)**

Der dreistufige Screening-Algorithmus enthält ein so genanntes Failsafe-Verfahren. Ist der IRT-Wert größer oder gleich der 99,9. Perzentile ist das Screening auf Mukoviszidose bereits nach der 1. Stufe positiv. Jedes 10. Kind mit einem positiven IRT-Wert liegt bei dem empfohlenen Screening-Algorithmus direkt über der 99,9. Perzentile und hat daher unabhängig von einer in diesem Fall nicht durchgeführten Mutationsanalyse einen positiven Screeningbefund. So werden auch Patienten mit selteneren Mutationen nicht benachteiligt. Auch wenn sich durch dieses Failsafe-Verfahren die Anzahl der Bestätigungstests etwas erhöht, wird mit diesem Vorgehen die Sensitivität des Screenings verbessert und das Recht auf Nichtwissen (auf Grund von weniger durchgeführten DNA-Mutationsanalysen) besser gewahrt. Bei einer Teststrategie nur mit IRT-PAP-DNA bedeutet ein positiver Screeningbefund immer, dass mindestens eine Mutation auf dem CFTR-Gen vorliegt. Bei dem empfohlenen Screening-Algorithmus mit Failsafe-Verfahren ist das Screening positiv, wenn mindestens eine Mutation vorliegt oder der IRT  $\geq 99,9$ . Perzentile liegt. Die zweite und dritte Stufe werden nicht durchgeführt, wenn der IRT-Wert  $\geq 99,9$ . Perzentile liegt. Dies hat den zusätzlichen Vorteil, dass weniger DNA-Mutationsanalysen durchgeführt werden und somit weniger Anlageträger (*engl.* Carrier) entdeckt werden.

Das nachfolgende Flussdiagramm verdeutlicht die voraussichtliche Befundverteilung bei einer Geburtskohorte bei Anwendung des empfohlenen dreistufigen Screening-Algorithmus mit Failsafe-Verfahren. Von den ca. 845 im Screening positiv getesteten Kindern werden nur ca. 163 Kinder mittels der DNA-Mutationsanalyse ermittelt. Die Mehrzahl der Kinder (682) wird über den IRT-Wert ( $\geq 99,9$ . Perzentile) als Screening positiv gewertet und erhält keine Mutationsanalyse. Die DNA-Mutationsanalyse wird nur bei 1 von 800 der gescreenten Kinder durchgeführt. Wäre die DNA-Mutationsanalyse nicht Teil des Screenings würden zusätzlich ca. 656 Kinder einen positiven Screeningbefund erhalten, mit der Konsequenz, dass die Eltern unnötigerweise beunruhigt werden und eine Bestätigungsdiagnostik durchgeführt werden müsste. Durch das Failsafe-Verfahren besteht eine relativ große Sicherheit, dass Kinder mit sehr seltenen Mutationen nicht übersehen werden, sondern bereits durch einen hohen IRT-Wert auffallen.

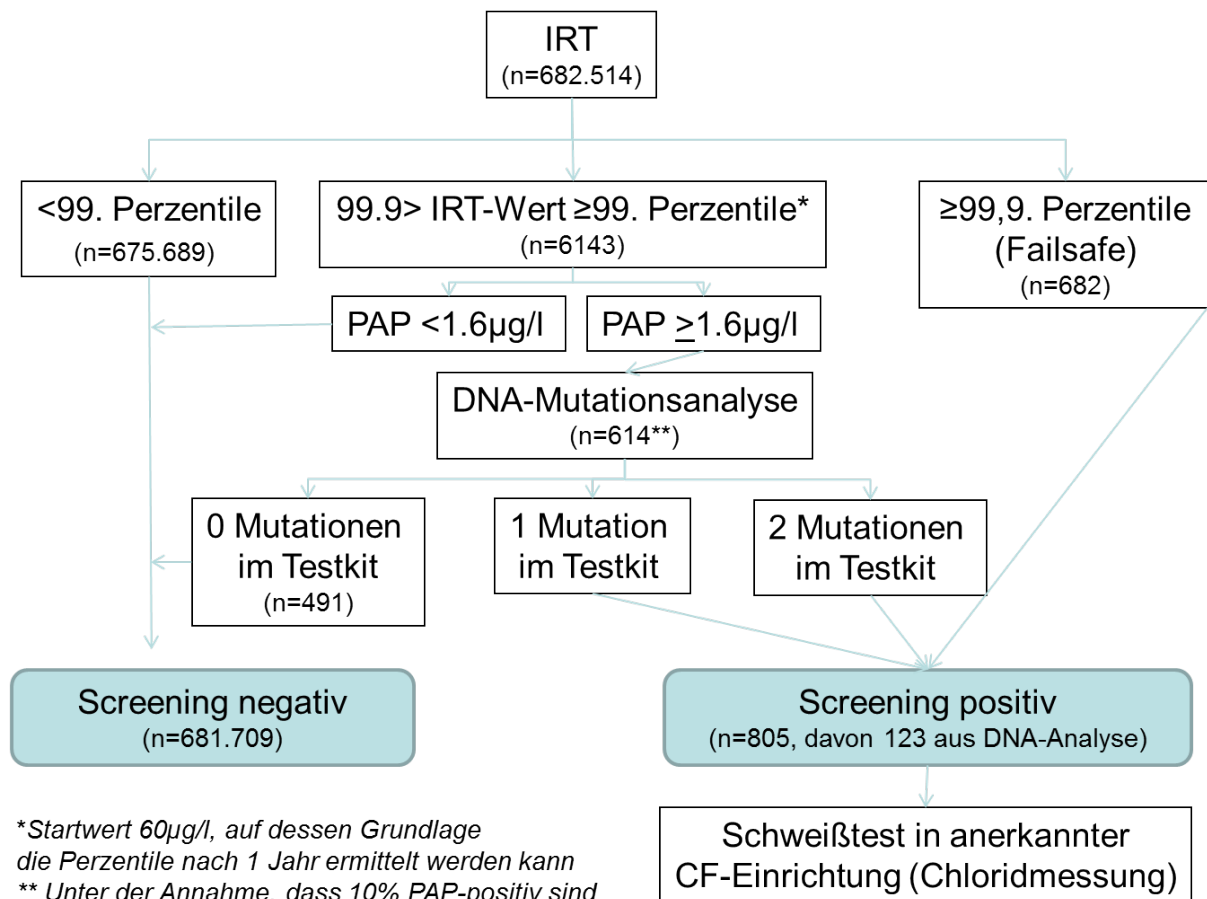


Abbildung 1: Darstellung des Algorithmus für ein dreistufiges Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose in Deutschland (N = Anzahl der Neugeborenen/ Jahr).

\*\*Die Anzahl der Neugeborenen (n=819), deren Blutprobe einer DNA-Mutationsanalyse unterzogen werden, basieren auf der Annahme, dass ca. 10 % der untersuchten PAP-Proben positiv sind. Im Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 7d SGB V wurde darauf hingewiesen, dass der PAP-Test ein biologischer Test ist und sich absolute Grenzwerte ständig verändern. Der absolute Grenzwert von  $\geq 1,6 \mu\text{g/l}$  hat sich aufgrund der Weiterentwicklung der Testmethode verändert. Auf der Grundlage der Daten der Uniklinik Dresden wird daher empfohlen, den absoluten Grenzwert durch einen Perzentilenwert von  $\geq 87,5$ . zu ersetzen. Dieser Perzentilenwert ersetzt im Beschlussentwurf die absolute Grenzwertangabe.

#### A-7.1.4 Konfirmationsdiagnostik (Bestätigungsdiagnostik)

Die Bestätigungsdiagnostik wird nicht in der Kinder-Richtlinie geregelt und ist damit auch nicht Gegenstand des Screeningverlaufs und damit dieser Beschlussfassung. In den meisten internationalen Screeningprogrammen wird der sog. Schweißtest als Bestätigungstest/Goldstandard für die Diagnosestellung bei Mukoviszidose angewendet.

Ein Schweißtest soll nach einer anerkannten Verfahrensanweisung durchgeführt werden (vgl. z. B. S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) von 2013). Die Abklärung eines positiven Screeningbefundes sollte vorzugsweise in einer Einrichtung erfolgen, die über hinreichende Erfahrung in der leitliniengerechten Diagnose und Therapie der Mukoviszidose verfügt.

#### **A-7.1.5 Befundmitteilung, Recht auf Nichtwissen, Nachverfolgung**

Zur Wahrung des Rechts auf Nichtwissen wird dem Einsender der Blutprobe nur mitgeteilt, dass das Screening positiv ist. Das bedeutet entweder, dass der IRT  $\geq$  der 99,9. Perzentile ist oder mindestens eine Mutation des CFTR-Gens vorliegt. In allen anderen Fällen gilt das Screening als negativ.

Bei einem negativen Screeningbefund werden die Personensorgeberechtigten nur auf ausdrückliche Nachfrage informiert. Bei einem positiven Screeningbefund informiert der Einsender die Personensorgeberechtigten und nennt ihnen in erreichbarer Nähe liegende Mukoviszidose-spezialisierte Einrichtungen für den Schweißtest oder eine andere Konfirmationsdiagnostik. Damit bei auffälliger Konfirmationsdiagnostik oder wenn diese nicht möglich ist, die detaillierten Screeningergebnisse von der behandelnden Ärztin oder von dem behandelnden Arzt im Screening-Labor abgefragt werden können, erhalten alle Personensorgeberechtigten vom Einsender der Blutprobe die Elterninformation und die Kontaktdaten des zuständigen Screening-Labors. Liegt eine auffällige Konfirmationsdiagnostik vor oder ist diese nicht möglich, soll die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt, sofern die Personensorgeberechtigten vorher zugestimmt haben, vom Screening-Labor die Einzelheiten zur DNA-Mutationsanalyse abfragen. Damit sollen unnötige Doppeluntersuchungen im Erkrankungsfall vermieden werden.

Ist der Schweißtest ( $< 30\text{mmol Chlorid/l}$ ) oder eine andere Konfirmationsdiagnostik eindeutig unauffällig, werden die Ergebnisse der Mutationsanalyse nicht mitgeteilt. Die Ermittlung des Trägerstatus ist nicht Zweck des Screenings, da die Anlagetragerschaft nicht zu einer Erkrankung führt. Mit einem Mukoviszidose-Screening bei Neugeborenen sollen Kinder mit Mukoviszidose früher identifiziert werden, um so eine früher einsetzende Therapie zu ermöglichen. Eine Erweiterung der Mitteilungsbefugnis über die Zwecke des Screening hinaus, z. B. für den Trägerstatus mittels einer Einwilligung der Eltern/Personensorgeberechtigten, ist nicht vorgesehen.

Um die Teilnahme am Screening und die Abklärung positiver Screeningbefunde sicherzustellen, gibt es in einzelnen Bundesländern so genannte Tracking-Verfahren. Es wird zunächst noch einmal übereinstimmend festgestellt, dass durch den vorliegenden Richtlinien-Entwurf bestehende Strukturen des Trackings nicht zerstört würden. Die Vorgaben der Länder werden vom G-BA respektiert. Hierbei wird die weitere Nutzung vorhandener bzw. die Einrichtung von Tracking-Strukturen nachdrücklich begrüßt.

Durch nachfolgende Regelungen soll eine Teilnahme am Screening sowie die nachfolgende Abklärung auffälliger Befunde sichergestellt werden: Die Ärztin oder der Arzt, die/ der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat, ist für die Aufklärung und bei Einwilligung der Personensorgeberechtigten auch für die Durchführung des Screenings verantwortlich. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet, muss diese/dieser die Eltern über den Anspruch auf ein Mukoviszidose-Screening informieren. Sofern bis zum Alter des Kindes von vier Lebenswochen noch keine ärztliche Aufklärung über ein Screening auf Mukoviszidose erfolgt ist, muss die Ärztin oder der Arzt, die Eltern aufklären und ggf. das Screening auf Mukoviszidose veranlassen. Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen U2 und U3 wird die Durchführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings geprüft. In diesem Zusammenhang wird künftig auch die Durchführung des Screenings auf Mukoviszidose überprüft.

#### **A-7.1.6 Evaluation und qualitätssichernde Maßnahmen**

Eine genetische Reihenuntersuchung muss lt. Gendiagnostik Kommission Richtlinie „einer ständigen Überprüfung ihrer Qualität unterliegen.“

Entsprechend wird auch für ein Screening auf Mukoviszidose eine Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festgelegt. Dies umfasst die folgenden Maßnahmen:

Das Screening auf Mukoviszidose darf analog zum erweiterten Neugeborenen-Screening nur von einem Labor erbracht werden, das eine Genehmigung für Laborleistungen gemäß Abschnitt C § 23 der Kinder-Richtlinie hat. Einzelheiten zur notwendigen Infrastruktur eines Screenings auf Mukoviszidose sind in dem beigefügten Richtlinien-Änderungsentwurf geregelt. Spätestens drei Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie soll der zuständige Unterausschuss des G-BA den Erfolg des Screenings auf Mukoviszidose prüfen und erforderliche Änderungen der Bestimmungen empfehlen. In die Evaluation werden die Daten nach § 40 Abs. 3 im Abschnitt C, II. Screening auf Mukoviszidose einbezogen.

Im Einzelnen bedeutet dies:

- Qualitätsanforderungen an die Labore nach § 38 und § 39
- Anzahl der untersuchten Proben
- Zeitspanne zwischen Probeneingang und Mitteilung des Befundes an den Einsender
- Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsschritte:
  - Anzahl der positiven und negativen Befunde je Untersuchungsschritt
  - Verteilung der IRT- und PAP-Werte (in Abhängigkeit von Gestations- und Lebensalter sowie Versandzeiten)
  - Häufigkeit von ein und zwei Mutationen
  - Häufigkeit der verschiedenen Mutationen bei untersuchten Proben
  - Anzahl und Art der mitgeteilten Screeningergebnisse
  - Anzahl der positiven und negativen Screeningergebnisse
- Anzahl der aufgrund auffälliger Konfirmationsdiagnostik angeforderten und mitgeteilten Mutationsanalysen
- Ergebnisse der vorliegenden Konfirmationsdiagnostik

Die Angaben zu falsch-negativen Befunden, falsch-positiven Befunden und dem Zeitpunkt der Diagnose können unter Einbezug von Daten aus dem deutschen Mukoviszidoseregister annähernd geschätzt werden. Die Regelungen für die Nutzung der Daten des Registers erlauben eine Abfrage durch den G-BA. Eine Rückmeldung sowohl des positiven als auch des negativen Ergebnisses der Konfirmationsdiagnostik an die Screeninglabore ist, bei vorliegender Einwilligung der Eltern, für die Qualitätssicherung der Labordiagnostik und eine valide Evaluation notwendig.

## **A-8 Fazit – Zusammenfassende Bewertung**

Vor der Beschlussfassung des G-BA erfolgt gemäß 2. Kapitel § 13 VerfO ein umfassender Abwägungsprozess unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird die Einführung eines dreistufigen Screenings auf Mukoviszidose gemäß dem beigefügten Richtlinien-Änderungsentwurf empfohlen.

Das Screening auf Mukoviszidose unterliegt den Regelungen des GenDG. Unter Berücksichtigung der Anforderungskriterien für die Durchführung genetischer Reihenuntersuchung der Richtlinie der GEKO können die Ergebnisse des Beratungsprozesses wie folgt zusammengefasst werden:

Nach derzeitiger Evidenzlage kann ein Screening auf Mukoviszidose zu einem frühen Zeitpunkt die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen. Aus einer indirekten Verknüpfung von Studienergebnissen gibt es einen Hinweis, dass der Ernährungszustand ein prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben ist. Das Schadenpotential des Screenings, beispielsweise durch falsch-positive Befunde, Identifikation von milden Verlaufsformen oder Anlageträgerschaft (Carrier), wird durch eine entsprechende Ausgestaltung des Screenings soweit als möglich minimiert. Ein Schaden durch eine frühere Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei gescreentem Kindern gegenüber nicht gescreentem



Kindern wurde vor 20 Jahren in einem Einzelfall gezeigt, ist aber heute unter den standardisierten hygienischen Bedingungen vermeidbar.

Derzeit gibt es in Deutschland keine spezifische Früherkennungsuntersuchung für Mukoviszidose. Zu den Kinderfrüherkennungsuntersuchungen (U1 – U9) gehört eine eingehende körperliche Untersuchung bei der erste Symptome einer Mukoviszidose, wie beispielsweise Gedeihstörungen erkannt werden könnten. Allerdings sind diese Symptome sehr unspezifisch und derzeit werden in Deutschland nur ca. 50 – 55 % aller inzidenten Mukoviszidose-Fälle im ersten Lebensjahr diagnostiziert. Eine zuverlässige und frühe Diagnosestellung nur anhand der Symptome ist bei Mukoviszidose aufgrund der großen Variationsbreite in der Ausprägung der Symptomatik nicht hinreichend sicher.

Das empfohlene Screening auf Mukoviszidose erfolgt im Regelfall wie in den meisten der ausgewerteten Studien aus derselben Blutprobe, die für das erweiterte Neugeborenen-Screening abgenommen wurde. So ist bis auf wenige Ausnahmen keine zusätzliche Blutentnahme erforderlich und es können die bereits etablierten Strukturen des erweiterten Neugeborenen-Screenings genutzt werden. Unabhängig davon sind das erweiterte Neugeborenen-Screening und das Screening auf Mukoviszidose getrennte Früherkennungsmethoden mit unterschiedlicher inhaltlicher Ausgestaltung. Da diese Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt werden können, erfolgt die Aufklärung und Einwilligung daher getrennt.

Es wird ein dreistufiges Screening auf Mukoviszidose empfohlen. Entsprechend den internationalen Empfehlungen wird bei allen Neugeborenen in einem ersten Schritt eine biochemische Untersuchung des Immunreaktiven Trypsin (IRT) durchgeführt. Dieser Test gilt als positiv, wenn der Wert größer oder gleich der 99,0. Perzentile ist. Bei einem IRT-Wert  $\geq$  99,9. Perzentile ist das Screening ohne weitere Untersuchungen positiv. Bei einem IRT  $\geq$  der 99,0. Perzentile und  $<$  der 99,9. Perzentile wird in einem zweiten Schritt aus derselben Blutprobe ein PAP-Test durchgeführt. Ist dieser größer oder gleich der 87,5. Perzentile erfolgt in einem dritten Schritt aus dieser Blutprobe eine genetische Untersuchung auf Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembran Regulator-Gen (CFTR-Gen). Die Mutationen im CFTR-Gen, nach denen beim Screening auf Mukoviszidose gesucht wird, werden in den Kinder-Richtlinien verbindlich festgelegt. Damit soll insbesondere sichergestellt werden, dass nur nach eindeutig krankheitsverursachenden Mutationen gescreent wird. Der dreistufige Screening-Algorithmus enthält ein so genanntes Failsafe-Verfahren. Dadurch wird die Sensitivität des Screenings verbessert und das Recht auf Nichtwissen gestärkt.

Insgesamt führt der Hinweis auf einen Nutzen bei gleichzeitig geringem Schadenspotential aus der Nutzenbewertung zusammen mit der medizinischen Notwendigkeit zu einer Empfehlung des Screenings wie beschrieben.

## **A-9 Beschluss**

Veröffentlichung des konsolidierten Beschlusses im BAnz AT 18.08.2016 B1

# **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses zur Neufassung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie): Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)**

Vom 20. August 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. August 2015 beschlossen, den Beschluss vom 18. Juni 2015 zur Neufassung der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie), wie folgt zu ändern:

I. In Abschnitt C wird nach § 28 das folgende Kapitel eingefügt:

„II. Screening auf Mukoviszidose

1. Allgemeine Bestimmungen

### **§ 29 Allgemeines**

Das nach dieser Richtlinie durchzuführende Screening dient der Früherkennung der Mukoviszidose bei Neugeborenen. Durch das Screening soll eine unverzügliche Therapieeinleitung im Krankheitsfall ermöglicht werden. Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt im Regelfall zum selben Zeitpunkt und aus derselben Blutprobe wie das erweiterte Neugeborenen-Screening. Das Screening auf Mukoviszidose unterliegt den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG).

### **§ 30 Geltungsbereich**

Der Abschnitt C, II. Screening auf Mukoviszidose der Kinder-Richtlinie gilt auf Grundlage von § 26 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) für alle zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführten Screeninguntersuchungen auf Mukoviszidose, unabhängig davon, welcher Leistungserbringer sie einleitet oder erbringt.

### **§ 31 Anspruchsberechtigung**

Neugeborene haben Anspruch auf Teilnahme am Screening auf Mukoviszidose entsprechend dieser Richtlinie.

### **§ 32 Aufklärung und Einwilligung**

(1) Das Screening auf Mukoviszidose wird dreistufig als serielle Kombination von zwei biochemischen Tests auf immunreaktives Trypsin (IRT) und Pankreatitis-assoziiertes Protein (PAP) und einer DNA-Mutationsanalyse durchgeführt. Die Personensorgeberechtigten (z.B. Eltern) des Neugeborenen sind vor der Durchführung des Screenings eingehend und mit Unterstützung eines Informationsblattes, entsprechend Anlage 2 durch die verantwortliche Ärztin oder den verantwortlichen Arzt gemäß § 7 Gendiagnostikgesetz (GenDG) entsprechend den Vorgaben des § 9 GenDG, aufzuklären.

(2) Wird die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger geleitet, sind die Eltern darüber zu informieren, dass ihr Kind Anspruch auf ein Mukoviszidose-Screening hat. Die Aufklärung und Untersuchung kann nur von einer Ärztin oder einem Arzt bis zu einem Alter des Kindes von vier Wochen (z.B. U2 oder U3) gemäß § 35 vorgenommen werden.

(3) Die Aufklärung umfasst insbesondere Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung. Da das Screening auf Mukoviszidose eine DNA-Mutationsanalyse beinhalten kann, ist im Zuge der Aufklärung mitzuteilen, dass Informationen über eine mögliche Anlageträgerschaft im Rahmen des Screenings nicht mitgeteilt werden.

(4) Nach der Aufklärung ist eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen. Die Einwilligung umfasst alle Bestandteile der Untersuchung und den Umfang der mit der Filterpapierkarte weiterzugebenden personenbezogenen Daten. Die Einwilligung zum Screening bzw. die Ablehnung des Screenings hat gegenüber der Person zu erfolgen, die die Aufklärung nach Absatz 1 oder 2 durchgeführt hat und ist mit der Unterschrift zumindest eines Personensorgeberechtigten zu dokumentieren. Die Eltern erklären mit ihrer Einwilligung zum Screening, dass die auf der Filterpapierkarte einzutragenden personenbezogenen Daten an die Labore übermittelt werden dürfen. Als Nachweis der vorliegenden Einwilligung gegenüber dem durchführenden Labor gilt auch das Ankreuzen des entsprechenden Feldes auf der Filterpapierkarte. Die Einwilligung kann jederzeit schriftlich oder mündlich, mit Wirkung für die Zukunft gegenüber der aufklärenden Ärztin oder des aufklärenden Arztes widerrufen werden.

### **§ 33 Untersuchungsmethode**

(1) Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt in den ersten beiden Stufen mittels konventionellen Laboruntersuchungsverfahren und in der dritten Stufe mittels einer molekulargenetischen Untersuchung auf Mutationen (DNA-Mutationsanalyse), die mit einem frühen und schweren Erkrankungsverlauf einhergehen.

(2) Die erste biochemische Untersuchung wird auf IRT durchgeführt. Die Probe gilt als positiv, wenn der Wert  $\geq$  der 99,0. Perzentile der für das durchführende Labor anzunehmenden Populationswerte liegt. Ist der IRT-Test positiv, wird aus der vorliegenden Probe ein PAP-Test durchgeführt. Liegt dieser  $\geq$  der 87,5. Perzentile erfolgt die dritte Stufe, eine genetische Untersuchung auf Mutationen gemäß Anlage 4a. Die zweite und dritte Stufe werden nicht durchgeführt wenn der IRT  $\geq$  99,9. Perzentile liegt, da bei so deutlich erhöhten Werten das Screening schon allein durch diesen Wert als positiv gilt.

(3) Das Screening auf Mukoviszidose gilt als positiv, wenn einer der nachfolgenden Befunde vorliegt: IRT  $\geq$  99,9. Perzentile oder mindestens eine Mutation des Cystic Fibrosis Transmembran Regulator-Gens (CFTR-Gens). In allen anderen Konstellationen gilt das Screening als negativ.

## 2. Verfahren

### **§ 34 Grundsätze des Screening-Verfahrens**

Ergibt das Screening einen positiven Befund, ist der Einsender zeitnah, spätestens innerhalb von 14 Kalendertagen über das Ergebnis zu informieren, um eine Abklärung in der Regel durch einen Schweißtest (gegebenenfalls alternative Konfirmationsdiagnostik) und bei Bestätigung die anschließende Therapieeinleitung zu ermöglichen.

### **§ 35 Durchführungsverantwortung**

(1) Die Ärztin oder der Arzt, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat, ist für die Aufklärung und bei Einwilligung der Personensorgeberechtigten auch für die Durchführung des Screenings verantwortlich. Die Ärztin oder der Arzt (im Folgenden „Einsender“ genannt) hat das Labor mit der Analyse der zugesandten Proben zu beauftragen.

(2) Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet, muss diese/dieser die Eltern über den Anspruch ihres Kindes auf ein Mukoviszidose-Screening informieren.

(3) Die oder der die U2- und/oder U3-Früherkennungsuntersuchung durchführende Ärztin oder durchführende Arzt hat sich zu vergewissern, dass das Screening auf Mukoviszidose dokumentiert wurde. Sofern bis zu einem Alter des Kindes von vier Lebenswochen noch keine ärztliche Aufklärung über ein Screening auf Mukoviszidose erfolgt ist, muss die Ärztin oder der Arzt die Eltern aufklären und gegebenenfalls das Screening auf Mukoviszidose veranlassen. Durch die Probenübermittlung an eine oder einen nach § 38 berechnigte Laborärztin oder berechtigten Laborarzt wird dieser oder diesem die Verantwortung für die Laboruntersuchungen nach § 33 und die Befundübermittlungen nach § 37 übertragen.

(4) Die Dokumentation der Durchführung erfolgt im Gelben Heft gemäß Anlage 1 der Kinder-Richtlinie.

### **§ 36 Probenentnahme und Probenbearbeitung**

(1) Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt in der Regel aus derselben Blutprobe, die auch für das erweiterte Neugeborenen-Screening entnommen wurde. Die Regelungen des § 21 zur Probenentnahme und Probenbearbeitung gelten auch für das Screening auf Mukoviszidose.

(2) Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet und ausnahmsweise das erweiterte Neugeborenen-Screening ohne ärztliche Aufklärung durchgeführt, muss für das Mukoviszidose-Screening nach ärztlicher Aufklärung eine zweite Blutprobe abgenommen werden. Das Mukoviszidose-Screening kann in den ersten vier Lebenswochen des Kindes nachgeholt werden.

(3) Wie bei dem erweiterten Neugeborenen-Screening muss bei Abnahme bei reifen Neugeborenen vor der 36. Lebensstunde ein Zweitscreening nach der 36. Lebensstunde durchgeführt werden. Bei sehr unreifen Neugeborenen (Geburt vor vollendeten 32 Schwangerschaftswochen) muss außer dem Erstscreening ein abschließendes Zweitscreening in einem korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen erfolgen.

### **§ 37 Befundübermittlung**

(1) Das Labor teilt dem Einsender Befunde als positives oder negatives Ergebnis mit. Einzelheiten zum Ergebnis der DNA-Mutationsanalyse werden im Rahmen des Screenings nicht mitgeteilt. Ein positiver Screeningbefund gemäß § 33 wird vom Einsender den Personensorgeberechtigten mitgeteilt. Der Einsender informiert die Personensorgeberechtigten des Kindes über die Notwendigkeit, eine auf die Diagnose und Behandlung der Mukoviszidose spezialisierte Einrichtung zur Vornahme einer Konfirmationsdiagnostik zu

kontaktieren. Dazu soll der Einsender die auf Mukoviszidose spezialisierten Einrichtungen in erreichbarer Nähe benennen.

(2) Wenn die Personensorgeberechtigten vorher schriftlich in die Weitergabe der Ergebnisse an den behandelnden Arzt eingewilligt haben, hat das Labor bei Vorliegen eines abklärungsbedürftigen Schweißtests (Chloridbestimmung mittels Pilocarpin-Iontophorese) oder einer anderen abklärungsbedürftigen Konfirmationsdiagnostik, Einzelheiten zur DNA-Mutationsanalyse des Screenings an den Einsender weiterzugeben. Der Einsender hat diese Einzelheiten dem behandelnden Arzt auf Anfrage zu übermitteln.

(3) Das Datum der Screening-Befundübermittlung und der Informationsempfänger sind zu dokumentieren.

(4) Negative Screeningbefunde werden dem Einsender schriftlich mitgeteilt. Die Personensorgeberechtigten werden bei Vorliegen eines negativen Screeningbefundes nur auf ihren ausdrücklichen Wunsch vom Einsender informiert.

### 3. Genehmigung und Qualitätssicherung für Laborleistungen

#### **§ 38 Genehmigung für Laborleistungen**

Die Regelungen des § 23 zur Genehmigung von Laborleistungen gelten auch für das Screening auf Mukoviszidose.

Zusätzlich wird für die Genehmigung von Laborleistungen für das Screening auf Mukoviszidose folgendes geregelt:

- Die Genehmigung ist unter der Auflage zu erteilen, dass die Voraussetzungen des § 39 zusätzlich erfüllt sind und die Ärztin oder der Arzt abweichend vom § 26 Abs. 4 den Verpflichtungen zur Qualitätssicherung nach § 40 nachkommt.
- Die Genehmigung ist auch dann zu versagen, wenn die Verpflichtungen zur Qualitätssicherung nach § 40 in erheblichem Umfang verletzt wurden.

#### **§ 39 Anforderungen an die Labore**

Die Regelungen des § 25 Abs. 2 und 3 Anforderung an die Labore gelten auch für das Screening auf Mukoviszidose. Abweichend vom § 25 Abs. 3 wird der 2. Spiegelstrich wie folgt geregelt:

Das Labor soll aktuelle Listen mit Mukoviszidose-spezialisierten Einrichtungen vorhalten.

#### **§ 40 Qualitätssicherung**

Als Anforderungen an die Qualitätssicherung der Labore gelten auch für das Screening auf Mukoviszidose die Regelungen des § 26 Abs. 1, 2 und 4 Sätze 1, 3 und 4 entsprechend mit der Maßgabe, dass abweichend von § 26 Abs. 4 Satz 2 der Bericht

- Angaben zu der Zahl der untersuchten Proben, der Zeitspanne zwischen Probeneingang und Mitteilung des Screeningbefundes an den Einsender, die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsschritte, die Anzahl und Art der gemäß § 37 mitgeteilten Screeningergebnisse und die Anzahl der aufgrund auffälliger Konfirmationsdiagnostik angeforderten und mitgeteilten DNA-Mutationsanalysen sowie die vorliegenden Befunde der Konfirmationsdiagnostik

enthalten muss.

## **§ 41 Dokumentation**

Die Regelungen des § 27 Anforderung an die Dokumentation durch die Labore gelten auch für das Screening auf Mukoviszidose.

## **§ 42 Evaluation**

Spätestens drei Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie soll der zuständige Unterausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses den Erfolg des Screenings auf Mukoviszidose prüfen und erforderliche Änderungen der Bestimmungen empfehlen. In die Evaluation werden die Daten nach § 40 Abs. 3 einbezogen.

“

II. Nach Anlage 1 wird folgende Anlage 2 eingefügt:

„Gemeinsamer Bundesausschuss

Information für die Eltern (Personensorgeberechtigte) zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung für die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose

### **Liebe Eltern,**

zeitgleich mit dem erweiterten Neugeborenen-Screening wird Ihnen eine Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose für Ihr Kind angeboten. Ziel dieser Reihenuntersuchung ist die frühzeitige Diagnose von Mukoviszidose, damit möglichst früh mit einer Behandlung begonnen werden kann und so die Lebensqualität und Lebenserwartung bei Kindern mit Mukoviszidose verbessert wird. Die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose unterliegt den besonderen Regelungen des Gendiagnostikgesetzes. Die nachfolgenden Informationen sollen Ihnen helfen, sich auf ein Aufklärungsgespräch mit Ihrer Ärztin bzw. Ihrem Arzt vorzubereiten.

### **1. Was ist Mukoviszidose?**

Mukoviszidose (auch Zystische Fibrose genannt) ist eine erbliche Krankheit, die ungefähr 1 von 3.300 Kindern betrifft. Eine Genveränderung im so genannten CFTR-Gen führt zu einer Störung des Salzaustausches in Drüsenzellen. Dies wiederum ist Ursache für die Bildung von zähflüssigem Schleim in den Atemwegen und anderen Organen, die sich dadurch dauerhaft entzünden. Die Schwere der Krankheitszeichen kann aufgrund unterschiedlicher Genveränderungen variieren. Häufig ist die Funktion der Bauchspeicheldrüse eingeschränkt. Dadurch sind betroffene Kinder oft untergewichtig und wachsen schlecht. Bei schweren Verläufen kann, infolge von wiederholten schweren Lungenentzündungen, die Lungenfunktion erheblich beeinträchtigt werden.

### **2. Wie kann Mukoviszidose behandelt werden?**

Zurzeit gibt es keine heilende Therapie bei Mukoviszidose. Allerdings können Krankheitszeichen durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert werden, so dass die Lebenserwartung von Mukoviszidose-Patienten kontinuierlich gestiegen ist. Die Behandlung der Mukoviszidose besteht aus Inhalationen und Physiotherapie, einer besonders kalorienreichen Ernährung und Medikamenten. Außerdem ist die Durchführung von

regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in spezialisierten Mukoviszidose-Einrichtungen sinnvoll, um bereits frühe Veränderungen rechtzeitig behandeln zu können.

### **3. Warum ist eine Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose sinnvoll?**

Die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose ermöglicht eine frühe Diagnosestellung. Mit einem frühen Behandlungsbeginn kann die körperliche Entwicklung der betroffenen Kinder verbessert werden. Damit erhöht sich auch die Chance auf ein längeres und gesünderes Leben.

### **4. Wie wird die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose durchgeführt?**

Für die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose ist in der Regel keine zusätzliche Blutabnahme notwendig. Die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose erfolgt zur gleichen Zeit und aus derselben Blutprobe, welche für das erweiterte Neugeborenen-Screening bei Ihrem Kind abgenommen wird. Diese Blutprobe wird auf eine Filterpapierkarte getropft und an ein Labor geschickt.

Dort wird zuerst das Enzym immunreaktives Trypsin (IRT) bestimmt. Bei einem erhöhten Wert erfolgt aus derselben Blutprobe eine zweite Untersuchung auf das Pankreatitis-assoziierte Protein (PAP). Sollte das zweite Testergebnis ebenfalls erhöht sein, wird mit einem DNA-Test (Erbgutuntersuchung) nach den häufigsten Genveränderungen gesucht, die bei Mukoviszidose auftreten. Wenn eine oder zwei Genveränderungen gefunden werden, ist die Reihenuntersuchung kontrollbedürftig.

Sollte bereits der erste Test (IRT) sehr hoch sein, ist die Reihenuntersuchung allein dadurch kontrollbedürftig und es werden die anderen Tests nicht mehr durchgeführt. Die Kombination der Testschritte führt zu einer größtmöglichen Genauigkeit und Sicherheit der Ergebnisse. Sehr selten kann es trotzdem vorkommen, dass ein Kind an Mukoviszidose erkrankt ist und in dieser Früherkennung nicht auffällt.

Entsprechend der gesetzlichen Vorgaben im Gendiagnostikgesetz ist vor der Durchführung der Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose die Aufklärung durch eine Ärztin oder einen Arzt zwingend erforderlich. Wird die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger geleitet, kann die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose bei Ihrem Kind bis zum Alter von 4 Lebenswochen bei einer Ärztin oder einem Arzt, (beispielsweise bei der U2) nachgeholt werden. Hierzu ist dann die Entnahme einer weiteren Blutprobe notwendig. Im Gegensatz zur Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose sollte das erweiterte Neugeborenen-Screening idealerweise innerhalb der ersten 72 Stunden erfolgen, da dort anders als beim Mukoviszidose-Screening eine sofortige Therapieeinleitung für die Mehrzahl der getesteten Erkrankungen entscheidend ist.

Die Blutprobe Ihres Kindes wird nach der Untersuchung vernichtet.

### **5. Wie werden Sie über das Reihenuntersuchungsergebnis informiert und was folgt danach?**

Das Labor teilt dem Einsender (Ärztin/Arzt) der Blutprobe innerhalb von 14 Tagen mit, ob der Befund kontrollbedürftig oder normal ist. Über ein normales Ergebnis werden Sie nur auf Ihre ausdrückliche Nachfrage informiert. Bei einem kontrollbedürftigen Ergebnis wird sich der Einsender mit Ihnen in Verbindung setzen und Sie an ein spezialisiertes Mukoviszidose-

Zentrum verweisen. Ein kontrollbedürftiges Ergebnis bedeutet noch nicht, dass Ihr Kind Mukoviszidose hat. Nur 1 von 5 Kindern mit einem kontrollbedürftigen Ergebnis hat tatsächlich Mukoviszidose. Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit für eine sogenannte Anlageträgerschaft erhöht. Die Anlageträger sind gesund, können jedoch diese Anlage an ihre Nachkommen weitergeben. In jedem Fall wird Ihnen eine genetische Beratung angeboten, damit Sie sich ausführlich über die Bedeutung dieses Ergebnisses informieren können.

Im Mukoviszidose-Zentrum wird zunächst eine Bestätigungsuntersuchung, in der Regel ein Schweißtest durchgeführt und alles Weitere mit Ihnen besprochen. Dieser Schweißtest ist ungefährlich und schmerzfrei und belastet Ihr Kind nicht. Das Ergebnis wird Ihnen unmittelbar nach der Untersuchung mitgeteilt. Möglicherweise sind weitere Untersuchungen erforderlich.

## 6. Sie entscheiden für Ihr Kind!

Die Teilnahme an der Mukoviszidose-Reihenuntersuchung ist freiwillig. Die Kosten der Untersuchung werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Die Ergebnisse der Untersuchung unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und dürfen nicht ohne Ihre Einwilligung an Dritte weitergegeben werden. Das durchführende Labor übermittelt die Ergebnisse direkt der verantwortlichen Person, die beauftragt ist, Sie bei einem positiven Befund zu kontaktieren. Sie haben das Recht Ihre Einwilligung zur Mukoviszidose-Reihenuntersuchung jederzeit zu widerrufen.

Eine Entscheidung für oder gegen eine Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose sollte auf der Basis fundierter Informationen getroffen werden. Sie haben immer die Möglichkeit, Ihre Fragen mit Ärztinnen oder Ärzten zu besprechen.

Ihre Einwilligung umfasst nur die Durchführung der Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose sowie die Weitergabe der hierfür erforderlichen personenbezogenen Daten.

Wir sind mit der Durchführung der Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose und der Übermittlung der hierfür erforderlichen Angaben einverstanden:

Datum, Unterschrift mindestens eines/einer Personensorgeberechtigten

Datum, Unterschrift aufklärende Person

<b>Diese genetische Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose wird von der Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut befürwortet.</b>
---

“

III. In Nummer 1 lit. a) der Anlage 4 wird nach der Angabe

„Nachweis über die Einwilligung der Personensorgeberechtigten“ folgende Angabe eingefügt:

- „- für das Screening gemäß Abschnitt C, I. Erweitertes Neugeborenen Screening
- für das Screening gemäß Abschnitt C, II. Screening auf Mukoviszidose“

IV. Nach Anlage 4 wird folgende Anlage 4a eingefügt:

„Anlage 4a DNA-Mutationsanalyse



Es wird auf folgende Mutationen untersucht:

	<b>Mutationen</b>
34.	F508del
35.	N1303K
36.	R553X
37.	G542X
38.	G551D
39.	R347P
40.	3849+10kb C>T
41.	1717-1G>A
42.	CFTRdele2,3
43.	W1282X
44.	2789+5G>A
45.	2183AA>G
46.	R1162X
47.	M1101K
48.	2143delT
49.	2184delA
50.	3272-26A>G
51.	dell507
52.	G85E
53.	621+1G>T
54.	3659delC
55.	R334W
56.	1677delTA
57.	1078delT
58.	E92X
59.	3905insT
60.	E60X
61.	I336K
62.	2184insA
63.	A455E
64.	Y1092X

Diese Mutationsanalyse wird mittels eines Zystische Fibrose-Testkits durchgeführt. In den ersten 18 Monaten nach in Kraft treten des Beschlusses kann die Untersuchung auf die o. g.

Mutationen auch unter Verwendung einer Kombination verschiedener Testkits oder durch andere geeignete Verfahren erfolgen.“

V. Die Anlage 4 wird wie folgt geändert:

In der Nummer 2 lit. b wird der Spiegelstrich 1 wie folgt gefasst

„Zeitpunkt und Empfänger der (soweit vorgegeben) fernmündlichen Befundübermittlung“.

VI. II. wird wie folgt geändert:

1. Die Worte „sowie mit der Einführung eines Screenings auf Mukoviszidose“ werden gestrichen.

2. Nach dem Wort „Kraft“ wird folgende Angabe eingefügt: „, jedoch nicht vor dem 1. April 2016“.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 20. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## A-10 Anhang

### A-10.1 Antrag zur Beratung zur Überarbeitung der Kinder-Richtlinien nach § 135 SGB V



<b>Gemeinsamer Bundesausschuss</b> Abteilung I						
Eingang: 01. Feb. 2005						
Original	Dr. Dominik					
Kopie						
Vorsitzender	GF	St: Recht	S:St: Methodik	P/O	Verw.	Abt. II

IKK-Bundesverband Postf. 10 01 52 51401 Bergisch Gladbach

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Geschäftsführung  
Postfach 1763  
53707 Siegburg

Ihr/e Gesprächspartner/in

Dr. Dominik Dietz

Tel.: 02204 44-114  
Fax: 02204 44-66114  
E-Mail: dominik.dietz@bv.ikk.de

Geschäftszeichen:  
A 2.5 (1)/eng

28. Januar 2005

**Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des sechsten Lebensjahres ("Kinder-Richtlinien");  
hier: Antrag auf Überarbeitung der "Kinder-Richtlinien"**

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit beantragt der IKK-Bundesverband auf Grundlage des § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Verbindung mit den §§ 25, 26 SGB V die Überarbeitung der "Kinder-Richtlinien".

Die 1976 beschlossenen "Kinder-Richtlinien" konkretisieren den Anspruch, den versicherte Kinder bis zur Vollendung des sechsten Lebensjahres auf Untersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten, die ihre körperliche oder geistige Entwicklung in nicht geringfügiger Masse gefährden, haben. Neben einem sehr umfangreichen Katalog von Zielerkrankungen beinhalten die Richtlinien die Terminierung der neun Kinderuntersuchungen (U1 – U9) sowie die bei den einzelnen Untersuchungen zu erhebenden Anamnese sowie die Zielorgane/Systeme für die Untersuchung. Der Inhalt der Kinder-Richtlinien ist, mit Ausnahme der Aufnahme des Hüftsonographie-Screenings, des TSH-Screenings sowie des vor kurzem beschlossenen erweiterten Neugeborenen-Screenings, im wesentlichen seit 1976 unverändert. Sowohl auf Grund des medizinischen Fortschritts, der teilweisen Veränderungen der Prävalenz und Inzidenz von Erkrankungen im Kindesalter sowie der wissenschaftlichen Anforderung, die an Früherkennungsprogramme gestellt werden, halten wir eine Überarbeitung für dringend geboten.

Seite 1 von 2  
gem. bundesausschuss.doc

Friedrich-Ebert-Straße  
(TechnologiePark)  
51429 Bergisch Gladbach  
IK: 109 900 019  
BBNR: 37912580

Telefon 02204 44-0  
Telefax 02204 44-185  
E-Mail [ikk-bundesverband@bv.ikk.de](mailto:ikk-bundesverband@bv.ikk.de)  
Internet [www.ikk.de](http://www.ikk.de)

SEB AG Filiale Köln  
Kölner Bank von 1867  
Postbank Köln

Konto-Nr. 1 008 036 600  
Konto-Nr. 29 317 003  
Konto-Nr. 1 923 00-507

BLZ 370 101 11  
BLZ 371 600 87  
BLZ 370 100 50



Ziel dieser Überarbeitung ist insbesondere die Überprüfung der derzeit vorgenommenen Maßnahmen, die eventuellen Ergänzungen von Screeninguntersuchungen, die Konkretisierung einzelner Untersuchungsinhalte und die Anforderungen an die die Früherkennungsuntersuchung durchführenden Ärzte.

Mit freundlichen Grüßen  
Abteilung Verträge

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Bernd Metzinger', written in a cursive style.

Dr. Bernd Metzinger

## A-10.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

REFERAT 213  
BEARBEITET VON Adina Wiebe  
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin  
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin  
TEL +49 (0)30 18 441-4242  
FAX +49 (0)30 18 441-3788  
E-MAIL 213@bmg.bund.de  
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

Berlin, 19. Oktober 2015

AZ 213 – 21432 - 26

vorab per Fax: 030 – 275838105

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 20. August 2015  
hier: Änderung des Beschlusses zur Neufassung der Richtlinie über die Früherkennung von  
Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie);**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o.a. Beschluss vom 20. August 2015 über eine  
Änderung des Beschlusses zur Neufassung der Richtlinie über die Früherkennung von  
Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinie) wird nicht  
beanstandet.

Es wird auf Folgendes hingewiesen:

1. Im Abschnitt 4.2 der tragenden Gründe zu dem Beschluss finden sich Ausführungen zum  
Stellungnahmeverfahren nach § 16 Absatz 2 des Gendiagnostikgesetzes (GenDG).  
Unter Berücksichtigung der im Rahmen des Verfahrens zur Einführung eines Screenings  
auf Mukoviszidose gesammelten Erfahrungen sowie mit Blick auf zukünftige Verfahren  
betreffend genetische Reihenuntersuchungen gemäß GenDG wird angeregt zu prüfen, ob  
und inwieweit eine ergänzende Regelung in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen  
Bundesausschusses (G-BA) getroffen werden sollte, um ein strukturiertes Verfahren der  
nach § 16 Absatz 2 GenDG erforderlichen Einbeziehung der Gendiagnostik-Kommission  
zu gewährleisten. Im Übrigen begrüßt das Bundesministerium für Gesundheit eine mög-

U-Bahn U 6: Oranienburger Tor  
S-Bahn S1, S2, S3, S7: Friedrichstraße  
Straßenbahn M 1

Seite 2 von 2

lichst frühzeitige Einbeziehung der Gendiagnostik-Kommission und ihrer Geschäftsstelle in die einschlägigen Beratungsverfahren des G-BA und einen engen Austausch in fachlichen Fragen, etwa im Hinblick auf das Anwendungskonzept für die Durchführung einer vorgesehenen Untersuchung, sowie in Fragen einer effektiven Zusammenarbeit im Hinblick auf die jeweiligen gesetzlichen Aufgaben.

2. Hinsichtlich des Zeitpunkts des Inkrafttretens des Beschlusses vom 18. Juni 2015 zur Neufassung der Kinder-Richtlinien weise ich darauf hin, dass die in meinem Schreiben vom 25. September 2015 hierzu erteilte Auflage mit der in dem vorliegenden Änderungsbeschluss vom 20. August 2015 in Ziffer VI. vorgesehenen Änderung nicht bereits als erfüllt anzusehen ist, weil es weiterhin an einer hinreichend bestimmten Regelung fehlt.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

## **B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit**

### **B-1 Einleitung und Aufgabenstellung**

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V i.V.m § 25 Abs. 3 und § 26 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Untersuchung zur Früherkennung von Krankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Die Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“) wurden 1976 beschlossen und sind seitdem weitgehend unverändert geblieben. Der IKK-Bundesverband hatte daher am 28.01.2005 den Antrag zur inhaltlichen Überarbeitung der Kinder-Richtlinien dem damaligen Unterausschuss "Prävention" am 01.02.2005 vorgelegt. Es soll geprüft werden, ob das bestehende Früherkennungsprogramm für Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht, ob es Mängel aufweist und ob und inwieweit die Effektivität und Effizienz des Programms verbessert werden kann.

Die Überarbeitung der Kinder-Richtlinien gliedert sich in zwei Hauptbereiche. Zunächst erfolgen Nutzenbewertungen von einzelnen Screeninguntersuchungen. In einem zweiten Schritt erfolgt die organisatorische Überarbeitung (z. B. Dokumentation, Intervalle) der Kinderfrüherkennungsuntersuchungen.

Das Thema ‚Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose‘ wurde u.a. aufgrund zum Thema eingegangener Stellungnahmen beraten.<sup>1</sup> Das Teilberatungsthema ‚Screening auf Zystische Fibrose (Mukoviszidose)‘ wurde separat am 13.03.2008 im Bundesanzeiger veröffentlicht und ein erstes Stellungnahmeverfahren dazu eingeleitet.

Der damals zuständige Unterausschuss Prävention hat die Abteilung Fachberatung Medizin (FB Med) des G-BA am 26.02.2008 mit einer systematischen Recherche und Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage beauftragt. In die Bewertung der FB Med wurden die eingegangenen Stellungnahmen mehrerer Fachverbände und Institutionen einbezogen. Auf Grundlage des Abschlussberichtes der FB Med vom 08.05.2013 hat die AG „Kinder-Richtlinien“ die sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit durchgeführt, sowie anschließend eine Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext vorgenommen.

Detaillierte Angaben zum Verfahren und den Ergebnissen der Bewertung können dem Teil B und Teil C dieses Berichtes entnommen werden.

Entscheidungen des G-BA erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA. Die VerfO legt u.a. den Ablauf der Beratungen für eine sektorenübergreifende Methodenbewertung fest, beschreibt die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sieht als Basis für die Entscheidungen des G-BA eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

---

<sup>1</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013; Abschnitt 9

Der UA MB hat sich am 30.07.2015 mit den Bewertungsergebnissen der AG „Kinder-Richtlinien“ abschließend auseinandergesetzt und dem Plenum seine Beschlussempfehlung vorgelegt.

Der G-BA hat am 20.08.2015 den in Abschnitt A-9 abgebildeten Beschluss gefasst.

## **B-2 Medizinische Grundlagen**

### **B-2.1 Allgemeine Informationen zum Krankheitsbild Mukoviszidose<sup>2</sup>**

Mukoviszidose (Zystische Fibrose) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung. In Folge eines Proteindefekts entstehen zähflüssige Sekrete, die insbesondere in der Lunge, im Darm, in der Leber und im Pankreas zu schweren Funktionsstörungen führen können.

Autosomal-rezessive Erkrankung bedeutet, dass nur die Personen erkrankt sind, die eine Veränderung (Mutation) in beiden Kopien eines bestimmten Gens haben. Personen die Veränderungen nur in einer Kopie des Gens haben, sind gesunde Mutationsträger (Carrier). Abhängig von den verschiedenen Mutationsgruppen kann es schwere und mildere Krankheitsverläufe geben. Das Ausmaß der pulmonalen Erkrankung ist der kritische Faktor, der die Lebenserwartung und Lebensqualität bestimmt. Die Einschränkung der Lungenfunktion ist die häufigste Todesursache.

Die Symptome können durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert werden, so dass die Lebenserwartung kontinuierlich gestiegen ist. Während bis Mitte des 20. Jahrhunderts die meisten Erkrankten bereits im Säuglings- oder frühen Kindesalter starben, liegt der Median der Überlebensdauer derzeit bei etwa 40 Jahren (Wissenschaftlicher Beirat „Qualitätssicherung Mukoviszidose“, 2010). Wesentliche Elemente dieser Therapie sind die Vermeidung und Therapie häufiger Atemwegsinfektionen, die ausreichende Zufuhr von Energie, Verdauungsenzymen und Vitaminen sowie sekretmobilisierende Maßnahmen (Ausscheiden des Schleims mit Hilfe von Krankengymnastik und Inhalationstherapie). Für eine kleine Subgruppe an Patienten mit der seltenen Mutation G551D ist neben der symptomatischen Therapie inzwischen ein Medikament (Ivacaftor) verfügbar, das am Basisdefekt angreift. Ähnliche mutationsspezifische Therapien sind auch für andere Patientengruppen in der klinischen Entwicklung.

Ziel eines Screenings auf Mukoviszidose ist eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts, damit möglichst früh mit einer Therapie begonnen werden kann und so die Lebensqualität und die Überlebenswahrscheinlichkeit der Kinder mit Mukoviszidose verbessert werden. Für ein Screening auf Mukoviszidose werden international unterschiedliche Tests und Testkombinationen verwendet. In fast allen Screeningprogrammen wird bei allen Neugeborenen Immunreaktives Trypsin (IRT) bestimmt. IRT ist ein indirekter Marker für die Schädigung des Pankreas, die bei den meisten Neugeborenen mit Mukoviszidose vorliegt. Allerdings ist der Test bzgl. Mukoviszidose nicht sehr trennscharf. Dies hat zur Folge, dass viele falsch-positive Befunde entstehen und abgeklärt werden müssen. Um die Anzahl der im Screening falsch-positiven Befunde zu reduzieren, wird IRT in vielen Screeningprogrammen (bei positivem Ergebnis) durch einen zweiten Test ergänzt. Diese zweite Untersuchung ist häufig eine DNA-Analyse. Allerdings entsteht bei der Anwendung einer DNA-Analyse das Problem, dass auch gesunde Mutationsträger (Carrier) identifiziert werden. In den letzten Jahren wurde mit dem Pankreatitis-assoziierten Protein (PAP) ein weiterer biochemischer Test für das Screening auf Mukoviszidose entwickelt. PAP ist ebenfalls nicht spezifisch für Mukoviszidose, aber regelmäßig bei Mukoviszidose erhöht und wurde in den Studien in

---

<sup>2</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 6.1



Kombination mit IRT anstelle von DNA-Mutationsanalysen oder ergänzend eingesetzt. Hierdurch soll das Problem der Carrier-Detektion reduziert werden.

Als Bestätigungstest/Goldstandard für die Diagnosestellung bei Mukoviszidose wird in den meisten internationalen Screeningprogrammen der sog. Schweißtest angewendet. Es handelt sich um die Chloridbestimmung im Schweiß. In den abklärungsbedürftigen Fällen, bei denen eine unzureichende Schweißproduktion (z. B. Früh- oder Neugeborene) vorliegt oder der Schweißtest kein eindeutiges Ergebnis liefert, sind andere Methoden als alternative Konfirmationsdiagnostik möglich. In den letzten Jahren wurde in mehreren europäischen Ländern (u. a. Großbritannien, Schweiz, Niederlande) ein Screening auf Mukoviszidose implementiert.

### B-2.2 Epidemiologie und Genetik<sup>3</sup>

Die Erkrankungsquote in einem Land ist abhängig von der ethnischen Zusammensetzung in der jeweiligen Bevölkerung. Bei Neugeborenen der kaukasischen Bevölkerung in Europa ist etwa 1 von 2.000-3.000 Kindern betroffen.

Die Inzidenz der Mukoviszidose für Deutschland wird in der Publikation der Weltgesundheitsorganisation von 2004 mit 1:3.300 angegeben. Bei etwa 700.000 Geburten pro Jahr ist somit in Deutschland mit rund 220 betroffenen Neugeborenen zu rechnen (Zahl der Lebendgeburten - Statistisches Bundesamt).

Weltweit sind bisher mehr als 1.600 Mutationen im CFTR-Gen beschrieben. Die Verteilung und Häufigkeit der Mutationen sind populationsspezifisch. Die Hauptmutation  $\Delta F508$  wird in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit europaweit bei 22 – 87 % der Patienten mit Mukoviszidose gefunden. Bei dieser Mutation fehlt an Position 508 die Codierung für Phenylalanin. In Zentral-, Nord-, West- und Nordosteuropa tritt  $\Delta F508$  mit einer Frequenz von etwa 70 % auf. Daneben existieren fünf bis zehn weitere, relativ häufige Mutationen, die 10 – 15 % ausmachen. Die verbleibenden Mutationen sind heterogen, "privat" oder treten nur bei einer kleinen Anzahl von Betroffenen auf.

In den meisten europäischen Bevölkerungsgruppen können daher mit der Untersuchung von etwa 20 - 30 CFTR-Mutationen 50 – 90 % der mutierten CFTR-Allele erfasst werden.

### B-2.3 Symptome<sup>4</sup>

Pulmonale Symptome sind chronischer Husten, Bronchiektasien, häufig wiederkehrende Lungeninfekte und schwere Lungenentzündungen. Die wiederkehrenden Infektionen werden initial oft durch *Staphylokokkus aureus* (*S. aureus*) und *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) hervorgerufen, später vor allem durch *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Charakteristisch ist eine frühzeitige Keimbesiedelung der Lunge. Dabei ist eine *Pseudomonas*-Besiedelung oft dauerhaft (persistierende Infektion). Die akuten und chronischen bakteriellen Infektionen führen zu einer zunehmenden Schädigung der Atemwege und des Lungengewebes, die sich durch chronischen Sauerstoffmangel und Atemnot bemerkbar macht. Das Ausmaß der pulmonalen Erkrankung ist der kritische Faktor, der die Lebenserwartung und Lebensqualität bestimmt. Die Einschränkung der Lungenfunktion ist die häufigste Todesursache.

Im Magen-Darm-Trakt stehen meist die Symptome der exokrinen Pankreasinsuffizienz (Fettstuhl, große Stuhlmengen, Blähungen, Bauchschmerzen, aufgetriebenes Abdomen) im Vordergrund, die zu Gedeihstörungen führt. Die endokrine Funktion des Pankreas ist bei ca. 50 % der erwachsenen Patienten gestört. 10 – 15 % aller Patienten weisen einen manifesten Insulinmangeldiabetes auf (sog. sekundärer Diabetes). Bei etwa 10 – 15 % aller erkrankten Kinder fällt kurz nach der Geburt ein Darmverschluss durch einen extrem zähen ersten Stuhl

---

<sup>3</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 6.2

<sup>4</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 6.3

(Mekoniumileus, MI) auf. Zähflüssige Darmsekrete können auch bei älteren Patienten bis hin zu Darmverschlüssen führen. Durch Störungen der Leber- und Gallenwegsfunktion neigen betroffene Patienten zu Leberzirrhose und Gallensteinen.

Durch Störung der Sekrete der Geschlechtsorgane besteht bei erkrankten Männern meist Unfruchtbarkeit durch eine Funktionsstörung der Samenleiter, bei meist normaler Spermienbildung.

In der Regel werden die betroffenen Kinder innerhalb des ersten Lebensjahres klinisch auffällig, die Diagnose wird jedoch manchmal deutlich später gestellt. Abhängig von den verschiedenen Mutationsgruppen kann es schwere und mildere Verläufe geben. Milde Verläufe gehen häufig mit einer normalen Pankreasfunktion einher. Ein geringer Anteil der Patienten mit „milden“ Mutationen (<3 %) wird erst im Erwachsenenalter diagnostiziert (z. B. bei der Abklärungsdiagnostik bei unfruchtbaren Männern).

### B-2.4 Diagnostik<sup>5</sup>

Mit Hilfe verschiedener Methoden kann man die Mukoviszidose zuverlässig diagnostizieren.

**Schweißtest:** Grundlage für die Nachweisdiagnostik ist der bei Mukoviszidose gestörte Salztransport der Zellen. Beim Schweißtest wird die Chloridkonzentration im Schweiß nach Stimulation mit Pilocarpin gemessen. Dabei gelten Chloridwerte über 60 mmol/l im Kindesalter als beweisend. Der Test sollte vor endgültiger Diagnose wiederholt werden.

**Genetische Testung:** Bei grenzwertigen oder nicht eindeutigen Ergebnissen des Schweißtests können Genotypanalysen die Diagnose sichern. Angesichts der vielen möglichen Veränderungen werden in der Regel zunächst nur die häufigsten Mutationen berücksichtigt.

**Potentialdifferenzmessung:** Diese Untersuchung kann zum Einsatz kommen, wenn der Schweißtest keine eindeutigen Ergebnisse liefert, die klinische Symptomatik aber auf eine Mukoviszidose hinweist. Die Potentialdifferenz ist bei CF-Patienten deutlich erhöht.

**IRT-Test im Rahmen des Neugeborenen-Screening:** Eine Untersuchung aller Neugeborenen auf Mukoviszidose ist mit verschiedenen Methoden möglich. Am häufigsten wird ein biochemischer Test auf immunreaktives Trypsin (IRT) eingesetzt. Ein Standard-Screening aller Neugeborenen auf Mukoviszidose wird in Deutschland derzeit nicht durchgeführt.

**Pränatale Diagnostik:** Durch Entnahme von Fruchtwasser oder Chorionzotten können kindliche Zellen mittels Gendiagnostik untersucht werden.

### B-2.5 Therapie<sup>6</sup>

Eine kausale (heilende) Therapie gibt es noch nicht. Allerdings können Symptome durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert werden, sodass die Lebenserwartung kontinuierlich steigt. Während bis Mitte des 20. Jahrhunderts die meisten Erkrankten bereits im Säuglings- oder frühen Kindesalter starben, liegt der Median der Lebenserwartung derzeit bei etwa 39 Jahren (Wissenschaftlicher Beirat „Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose“, 2012).

Wesentliche Elemente der Therapie sind die Vermeidung und Therapie häufiger Atemwegsinfektionen, die ausreichende Zufuhr von Energie, Enzymen und Vitaminen sowie sekretmobilisierende Maßnahmen (Ausscheiden des Schleims mit Hilfe von Krankengymnastik und Inhalationstherapie).

---

<sup>5</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 6.4

<sup>6</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 6.5

### **B-2.6 Screening auf Mukoviszidose<sup>7</sup>**

Screening bedeutet, die Untersuchung einer symptomfreien Bevölkerung auf eine Erkrankung oder einen Risikofaktor für eine Erkrankung mit dem Ziel, die Erkrankung zu verhindern, ihren klinischen Beginn hinauszuzögern, eine Heilung zu ermöglichen oder zumindest ihren Verlauf positiv zu beeinflussen. Für die Erbkrankheit Mukoviszidose gibt es zwei grundsätzliche Screeningansätze:

1. Screening auf den homozygoten oder kombiniert heterozygoten genetischen Zustand im Sinne einer Früherkennung der Mukoviszidose mit dem Ziel, die Betroffenen frühzeitig zu behandeln und damit den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Neugeborene sollen analysiert werden.

Aufgrund der großen Variationsbreite in der Ausprägung der Symptomatik ist eine zuverlässige Diagnose anhand der Symptome problematisch. Mit einem Screeningprogramm sollten auch diejenigen Kinder mit Mukoviszidose identifiziert werden, die aufgrund der klinischen Symptome erst später diagnostiziert würden. Hierdurch soll eine im Durchschnitt früher einsetzende Therapie erreicht werden. Im ersten Lebensjahr werden in Deutschland ca. 50 – 55 % aller inzidenten Fälle diagnostiziert.

2. Das Screening auf Mukoviszidose bei Neugeborenen darf nicht verwechselt werden mit anderen Screening-Ansätzen: Ein Screening auf den heterozygoten genetischen Zustand, ein sogenanntes Carrier-Screening, ist nicht Gegenstand dieses Berichts.

### **B-3 Sektorenübergreifend einheitliche Bewertung des Nutzens**

Grundlage der Nutzenbewertung ist der Bericht der Fachberatung Medizin des G-BA zum Neugeborenen-Screening Mukoviszidose in der Fassung vom 08.05.2013. Dieser Bericht umfasst einen systematischen Review der wissenschaftlichen Literatur zu folgenden Fragestellungen:

1. Haben Kinder, deren Mukoviszidose im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings in den ersten Wochen nach der Geburt diagnostiziert wurde, Vorteile im Hinblick auf ihre körperliche und geistige Entwicklung, ihren Gesundheitszustand und ihre Überlebenschancen im Vergleich zu Kindern, deren Mukoviszidose aufgrund von klinischen Symptomen außerhalb eines Neugeborenen-Screenings diagnostiziert wurde?
2. Wie gut ist die diagnostische Genauigkeit unterschiedlicher Screeningtest-Kombinationen im Vergleich?

Ergänzend zu diesen Fragestellungen wurden im Verlauf der Beratungen weitere Einzelaspekte bearbeitet:

- Auswirkungen des Ernährungszustandes als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens.
- Potentieller Schaden des Mukoviszidose-Screenings anhand der in dem Bericht zum Neugeborenen-Screening ausgewerteten Studien.
- Modellierung der diagnostischen und finanziellen Auswirkungen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose.
- Synopse von Screeningstrategien, die auf der Testkombination IRT-PAP basieren.

---

<sup>7</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 6.6

### **B-3.1 Ergebnisse<sup>8</sup>**

Die Literaturrecherche nach relevanten Primärstudien wurde am 17.03.2008 durchgeführt, eine Update-Recherche erfolgte am 19.01.2009. Zur Auswertung gelangten 7 kontrollierte Studien in 37 Publikationen zur Fragestellung 1 sowie 17 Studien zur Fragestellung 2. Zusätzlich wurden Registerstudien aus drei Ländern, 3 systematische Reviews, 5 HTA-Berichte und 5 Stellungnahmen ausgewertet. Weitere systematische Recherchen und Auswertungen wurden 2009/2010 zu den Auswirkungen des Ernährungszustands (20 Publikationen) sowie Ende 2012 zur Screeningstrategie IRT-PAP (7 weitere Publikationen) durchgeführt.

#### **Ergebnisse zum Nutzen eines Neugeborenen-Screenings (Fragestellung 1)**

Die 7 maßgeblichen Studien zur 1. Fragestellung gliederten sich in 2 Studien der Evidenzstufe I und eine Studie der Stufe II und 4 Studien der Evidenzstufe III, mit einer Beobachtungsdauer von max. 16 Jahren. Bezogen auf patientenrelevante Endpunkte ergab die Auswertung der Studien die folgenden Ergebnisse:

- Es kann keine belastbare Aussage darüber abgeleitet werden, ob ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose die Mortalität beeinflusst.
- In vier der fünf Studien, die die körperliche Entwicklung untersuchten, zeigten sich Vorteile in der körperlichen Entwicklung, allerdings waren die Endpunkte nicht einheitlich definiert und zum Teil war die klinische Relevanz unklar. Der Unterschied in den Variablen der körperlichen Entwicklung zu Gunsten der Screeninggruppe, kann als Hinweis auf einen Nutzen des Screenings gewertet werden.
- Bezogen auf die Lungenfunktion lässt sich keine abschließende Aussage darüber machen, ob ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose einen positiven Effekt hat.

#### **Ergebnisse zu diagnostischen Tests auf Mukoviszidose im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings (Fragestellung 2)**

IRT alleine erweist sich in den Studien als nicht ausreichend spezifisch. Die Kombination mit einem weiteren Test (zweiter IRT, DNA-Mutationsanalyse) erhöht die Spezifität und den Positiven Prädiktiven Wert deutlich. Je nach Ausgestaltung der nachfolgenden Tests (zweite Screeningstufe, *failsafe*-Verfahren) kann die Zahl der erforderlichen confirmatorischen Schweißtests reduziert bzw. die Balance zwischen Sensitivität und confirmatorischen Untersuchungen optimiert werden. DNA-Mutationsanalysen führen zur zusätzlichen Identifikation von gesunden Heterozygoten (ca. 2 bis 10 pro entdeckten Mukoviszidose-Fall). Die mit dem Screeningprogramm verbundene Intention der Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts kann bei Einhaltung des Screeningprotokolls erreicht werden.

#### **Ergebnisse zu den ergänzenden Fragestellungen**

##### *Auswirkungen des Ernährungszustandes als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens*

Die Auswertung der Studien zur Fragestellung 1 zeigte bei den gescreenten Kindern einen Vorteil bei der körperlichen Entwicklung. Allerdings war die klinische Relevanz dieses Unterschieds unklar. Daher erfolgte zusätzlich noch eine Bewertung des Ernährungszustands als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens. Hierfür standen Daten aus Registern, Querschnittsstudien und Kohortenstudien (überwiegend retrospektiv) zur Verfügung. Die Auswertung der Studien ergibt einen Hinweis für eine reduzierte Mortalität durch Screening.

---

<sup>8</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 8.1

Hierbei handelt es sich allerdings um eine indirekte Verknüpfung von Studienergebnissen. Ein kausaler Nachweis lässt sich auf der Basis der vorhandenen Evidenz nicht zeigen.

#### *Potentieller Schaden des Mukoviszidose-Screenings*

Aussagen zum Schadenspotential des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose machten nur wenige Publikationen. In 3 Publikationen fanden sich lediglich in der Diskussion unspezifische Verweise darauf, dass durch das Screening milde bzw. asymptomatische Formen der Mukoviszidose identifiziert werden könnten und ggf. daraus eine Übertherapie resultieren könnte. Die Arbeitsgruppe der Wisconsin-Studie beschäftigte sich in mehreren Publikationen mit dem häufigeren Auftreten von *P. aeruginosa*-Infektionen bei einer Gruppe gescreenter Mukoviszidose-Kinder. Hieraus wurde die Forderung abgeleitet, effektive Hygienestandards einzuführen, um eine Übertragung von *P. aeruginosa* auf bisher nicht infizierte Kinder aus dem Screeningprogramm zu vermeiden. Dieses Risiko wurde in zwei anderen Publikationen aufgegriffen, dort wurde aber kein erhöhtes Infektionsrisiko für gescreente Mukoviszidose-Kinder berichtet. Ebenfalls aus der Wisconsin-Studie resultierten zwei Publikationen, die sich mit psychosozialen Aspekten des Screenings sowie der Auswirkung falsch-positiver IRT-Tests beschäftigten. Die Zeitspanne der Unsicherheit zwischen (falsch-)positivem IRT-Test und dem Schweißtest wurde mit 3 Tagen angegeben, die für die Eltern mit großer Besorgnis verbunden ist, aber auch mit der Gewissheit, die Krankheit vermeintlich rechtzeitig entdeckt zu haben. Anhand der in dem Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose ausgewerteten Studien gab es keine eindeutigen Belege für einen Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose. Allerdings ließen sich Ansatzpunkte finden, die bei der Implementation eines Screeningprogramms zu beachten sind.

#### *Modellierung der diagnostischen und finanziellen Auswirkungen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose*

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die simulierten Screening-Strategien einen vergleichbaren diagnostischen Ertrag aufweisen und auch die Kosten aller drei Strategien sind vergleichbar.

#### *Ergänzende Auswertung von Erkenntnissen zu IRT-PAP-Screening-Strategien*

Da nach Fertigstellung des Berichts mehrere Studien zu IRT-PAP-Screeningstrategien publiziert wurden, erfolgte Ende 2012 eine Update-Recherche. Die Synopse zu IRT-PAP-Strategien enthält Erkenntnisse aus 5 Studien in vier Ländern. Die Screeningstrategien waren heterogen aufgebaut und daher schwer zu vergleichen. Die Studien zeigten, dass eine Screeningstrategie mit IRT-PAP im Vergleich zu IRT-DNA den Vorteil hat, dass keine heterozygoten Mutationsträger im Screening entdeckt werden. Allerdings erhöht sich durch eine IRT-PAP-Strategie die Anzahl der falsch-positiven Befunde und die Anzahl der durchzuführenden Bestätigungstests deutlich.

### **B-3.2 Zusammenfassende Nutzenbewertung<sup>9</sup>**

Die Evidenzlage für eine Nutzenbewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose ist trotz des Vorliegens randomisiert-kontrollierter Screeningstudien mit einer Beobachtungszeit von max. 16 Jahren nicht befriedigend. Nach derzeitiger Evidenzlage kann ein Screening auf Mukoviszidose die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen. Aus einer indirekten Verknüpfung von Studienergebnissen gibt es einen Hinweis, dass der Ernährungszustand ein prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben

---

<sup>9</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 10

ist. Das Schadenpotential des Screenings, beispielsweise durch falsch-positive Befunde, Identifikation von milden Verlaufsformen oder Carrier, kann durch eine entsprechende Ausgestaltung des Screenings minimiert werden. Ein Schaden durch eine frühere Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei gescreenten Kindern gegenüber nicht gescreenten Kindern wurde vor 20 Jahren in einem Einzelfall gezeigt, ist aber heute unter den standardisierten hygienischen Bedingungen vermeidbar.

#### **B-4 Sektorenübergreifend einheitliche Bewertung der medizinischen Notwendigkeit**

Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit erfolgt gemäß Verfahrensordnung des G-BA unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik, Spontanverlauf und der bereits in der GKV-Versorgung etablierten diagnostischen Alternativen.

Die Inzidenz der Mukoviszidose für Deutschland wird in der Publikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2004 "The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis" mit 1:3.300 angegeben. Bei etwa 700.000 Geburten pro Jahr ist somit in Deutschland mit rund 220 betroffenen Neugeborenen zu rechnen. In Folge von Mukoviszidose können insbesondere schwere Funktionsstörungen in der Lunge, im Darm, in der Leber und im Pankreas auftreten. Diese Symptome können durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert werden. Wesentliche Elemente dieser Therapie sind die Vermeidung und Therapie häufiger Atemwegsinfektionen, die ausreichende Zufuhr von Energie, Verdauungsenzymen und Vitaminen sowie sekretmobilisierende Maßnahmen (Ausscheiden des Schleims mit Hilfe von Krankengymnastik und Inhalationstherapie).

Derzeit können Kinder mit Mukoviszidose erst dann identifiziert werden, wenn bereits erste Symptome aufgetreten sind. Dabei muss berücksichtigt werden, dass eine frühzeitige Diagnose nur anhand der Symptome, aufgrund der großen Variationsbreite in der Ausprägung, problematisch sein kann. Da Mukoviszidose eine seltene Erkrankung ist, wird eine mukoviszidose-spezifische Diagnostik (u. a. Schweißtest) meist erst nach einer Vielzahl von anderen Untersuchungen durchgeführt. Der Median des derzeitigen Diagnosealters liegt bei 40 Wochen. Ein verspäteter Therapiebeginn kann insbesondere zu einer dauerhaften Beeinträchtigung der körperlichen Entwicklung führen und so die Lebensqualität und das Langzeitüberleben nachteilig beeinflussen. Mit einem Mukoviszidose-Screening bei Neugeborenen sollen Kinder mit Mukoviszidose früher identifiziert werden, die aufgrund der klinischen Symptome ansonsten erst später diagnostiziert würden. Hierdurch soll eine im Durchschnitt früher einsetzende Therapie erreicht werden. Ein Mekoniumileus – und mögliche Todesfälle in Folge eines Mekoniumileus – können durch ein Neugeborenen-Screening allerdings nicht verhindert werden.

Nach derzeitiger Evidenzlage kann ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose den Diagnosezeitpunkt vorverlagern und die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen. Aus einer indirekten Verknüpfung von Studienergebnissen gibt es einen Hinweis, dass der Ernährungszustand ein prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben ist. Eine direkte Evidenz für die Senkung der Mortalität und die Verbesserung der Lungenfunktion durch ein Mukoviszidose-Screening gibt es allerdings nicht.

Die in dem Bericht ausgewerteten Studien ergeben keine eindeutigen Belege für einen Schaden des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose. Das Schadenspotential des Screenings, beispielsweise durch falsch-positive Befunde, Identifikation von milden Verlaufsformen oder Carrier, kann durch die Ausgestaltung des Screeningprogramms minimiert werden. Ein Schaden durch eine frühere Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei gescreenten Kindern gegenüber nicht gescreenten Kindern wurde vor 20 Jahren in einem Einzelfall gezeigt, ist unter den standardisierten hygienischen Bedingungen heute jedoch vermeidbar.

Derzeit gibt es in Deutschland keine spezifische Früherkennungsuntersuchung für Mukoviszidose. Zu den Kinderfrüherkennungsuntersuchungen (U1 –U9) gehört zwar eine eingehende körperliche Untersuchung, bei der erste Symptome einer Mukoviszidose, wie beispielsweise Gedeihstörungen erkannt werden könnten. Allerdings sind diese Symptome sehr unspezifisch und derzeit werden in Deutschland nur ca. 50 – 55 % aller inzidenten Mukoviszidose-Fälle im ersten Lebensjahr diagnostiziert. Wie die Nutzenbewertung gezeigt hat, kann durch ein Screening auf Mukoviszidose der Diagnosezeitpunkt vorverlegt und die körperliche Entwicklung bei Kindern mit Mukoviszidose verbessert werden.

#### **B-4.1 Recht auf Nichtwissen**

Bei einem Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose mit einer Testkombination aus IRT-, PAP-Test und DNA-Mutationsanalyse werden auch Personen identifiziert, die **nur eine** Mutation auf dem CFTR-Gen eines Allels tragen und nicht an Mukoviszidose erkrankt sind. Diese Personen sind **heterozygote Träger** einer CFTR- Mutation (Anlageträgerschaft). Eine therapierbare Erkrankung liegt dann vor, wenn beide Allele des CFTR-Gens eine Mutation aufweisen. Durch alle in der Nutzenbewertung dargestellten Screeningstrategien ist das Recht auf Nichtwissen bezüglich der oben beschriebenen Anlageträgerschaft gewahrt. Durch das 3-stufige Screeningverfahren kann die Anzahl der identifizierten heterozygoten Träger minimiert werden. Auf der einen Seite muss sichergestellt sein, dass es sich tatsächlich um **gesunde** Träger der Mutation handelt und nicht nur eine nicht-identifizierte aber vorhandene zweite Mutation vorliegt (was das Vorliegen der Erkrankung bedeuten würde). Auf der anderen Seite hat jeder gesunde Träger, der durch das Screening identifiziert wird, ein Recht auf Nichtwissen bezüglich der Anlageträgerschaft. Auch wenn sich durch das Failsafe-Verfahren die Anzahl der Schweißtests erhöht, wird mit diesem Vorgehen die Sensitivität des Screenings verbessert und das Recht auf Nichtwissen (auf Grund von weniger durchgeführten DNA-Mutationsanalysen) besser gewahrt.

Da die Screeningstrategie eine DNA-Mutationsanalyse vorsieht, fordert das GenDG im Abschnitt 2 § 7 eine entsprechende vorherige Aufklärung. Die Eltern (Personensorgeberechtigten) des Neugeborenen sind entsprechend vor der Durchführung eingehend und mit Unterstützung einer Elterninformation durch die verantwortliche Ärztin oder den verantwortlichen Arzt, gemäß Abschnitt 2 § 7, GenDG aufzuklären.

Die Aufklärung umfasst insbesondere Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung. Da das Screening auf Mukoviszidose eine DNA-Mutationsanalyse beinhalten kann, ist im Zuge der Aufklärung mitzuteilen, dass Informationen über eine mögliche Anlageträgerschaft im Rahmen des Screenings zwar ggf. ermittelt, jedoch nicht mitgeteilt werden.

Nach der Aufklärung ist eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen. Die Einwilligung umfasst alle Bestandteile der Untersuchung und den Umfang der mit der Filterpapierkarte weiterzugebenden personenbezogenen Daten. Die Einwilligung zum bzw. die Ablehnung des Screenings hat gegenüber der Ärztin oder dem Arzt zu erfolgen, die oder der die Aufklärung durchgeführt hat und ist mit der Unterschrift zumindest eines Elternteiles (Personensorgeberechtigten) zu dokumentieren. Die Eltern erklären mit ihrer Einwilligung zum Screening, dass personenbezogene Daten an die Labore übermittelt werden dürfen. Als Nachweis der vorliegenden Einwilligung gegenüber dem durchführenden Labor gilt auch das Ankreuzen des entsprechenden Feldes auf der Filterpapierkarte. Die Einwilligung kann jederzeit schriftlich oder mündlich, mit Wirkung für die Zukunft gegenüber der aufklärenden Person, widerrufen werden.

Aufgrund der Beratungen zum Bericht der FB Med wird folgendes Verfahren vorgeschlagen. Bei allen Neugeborenen (ohne MI) wird in einem ersten Schritt eine biochemische Untersuchung des IRT durchgeführt. Dieser Test gilt als positiv, wenn der Wert größer oder gleich der 99,0 Perzentile ist. Bei einem IRT-Wert  $\geq$  der 99,0 Perzentile und  $<$  der 99,9. Perzentile wird in einem zweiten Schritt aus derselben Blutprobe ein PAP-Test durchgeführt. Ist dieser größer oder gleich 1,6  $\mu\text{g/l}$  erfolgt in einem dritten Schritt aus dieser Blutprobe eine

genetische Untersuchung auf Mutationen im CFTR-Gen. Wird mindestens eine Mutation detektiert gilt das Screeningergebnis als positiv und die Durchführung eines Bestätigungstests (i.d.R. Schweißtest) wird empfohlen. Dies sollte möglichst in einer Einrichtung erfolgen, die über besondere Erfahrung in der Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose verfügt. Ist der IRT-Wert größer oder gleich der 99,9. Perzentile ist das Screening auf Mukoviszidose bereits nach der 1. Stufe positiv. Circa jedes 10. Kind mit einem positiven IRT-Wert liegt bei dem empfohlenen Screening-Algorithmus direkt über der 99,9. Perzentile und ist unabhängig von einer etwaig in dem Gentest detektierten Mutation positiv. So werden auch Patienten mit selteneren Mutationen nicht benachteiligt. Auch wenn sich durch diese Failsafe-Verfahren die Anzahl der Schweißtests erhöht, wird mit diesem Vorgehen die Sensitivität des Screenings verbessert und das Recht auf Nichtwissen besser gewahrt.

Ein positives Screeningergebnis basiert auf zwei möglichen Konstellationen: 1. einem IRT-Wert oberhalb der 99,9. Perzentile oder 2. einem Nachweis mindestens einer Mutation im CFTR-Gen. Aus dieser Untersuchungsfolge allein kann keine Aussage über ein familiäres Risiko abgeleitet werden, da für ein positives Screeningergebnis nicht zwingend eine Mutation vorliegen muss. Das Recht auf Nichtwissen bzgl. der Trägerschaft einer Mutation auf dem CFTR-Gen im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose ist somit sichergestellt.

Die im Bericht der FB Med dargestellte Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf ein Neugeborenen-Screening auf den homozygoten Zustand mit derselben oder unterschiedlichen CF-Mutationen. Im Screening sollen Kinder diagnostiziert werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in ihren ersten Lebensjahren Symptome einer Mukoviszidose entwickeln werden.<sup>10</sup>

Der G-BA berät über Früherkennungsuntersuchungen gemäß § 25 Absatz 3 SGB V unter der Voraussetzung, dass es sich um Krankheiten handelt, die wirksam behandelt werden können, die Vor- und Frühstadien durch diagnostische Maßnahmen erfassbar sind, die Krankheitszeichen medizinisch-technisch genügend zu erfassen und ausreichend Ärztinnen und Ärzte vorhanden sind, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eingehend zu diagnostizieren und zu behandeln.

#### **B-4.2 Qualitätssicherung/ Evaluation/ Dokumentation**

Eine genetische Reihenuntersuchung muss lt. Gendiagnostik Kommission Richtlinie „einer ständigen Überprüfung ihrer Qualität unterliegen.“

Entsprechend wird auch für ein Screening auf Mukoviszidose eine Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität festgelegt. Dies umfasst die folgenden Maßnahmen:

Das Screening auf Mukoviszidose darf analog zum erweiterten Neugeborenen-Screening nur von einem Labor erbracht werden, das eine Genehmigung für Laborleistungen gemäß Anlage 2 § 11 der Kinder-Richtlinien hat. Einzelheiten zur notwendigen Infrastruktur eines Screenings auf Mukoviszidose sind in dem beigefügten Richtlinien-Änderungsentwurf geregelt. Spätestens drei Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie soll der zuständige Unterausschuss des G-BA den Erfolg des Screenings auf Mukoviszidose prüfen und erforderliche Änderungen der Bestimmungen empfehlen. In die Evaluation werden die Daten nach § 40 einbezogen.

Im Einzelnen bedeutet dies:

- Qualitätsanforderungen an die Labore nach § 38 und § 39
- Anzahl der untersuchten Proben
- Zeitspanne zwischen Probeneingang und Mitteilung des Befundes an den Einsender

---

<sup>10</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013



- Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsschritte:
  - Anzahl der positiven und negativen Befunde je Untersuchungsschritt
  - Verteilung der IRT- und PAP-Werte (**in Abhängigkeit von Gestations- und Lebensalter sowie Versandzeiten**)
  - Häufigkeit von ein und zwei Mutationen
  - Häufigkeit der verschiedenen Mutationen bei untersuchten Proben
  - Anzahl und Art der mitgeteilten Screeningergebnisse
  - Anzahl der positiven und negativen Screeningergebnisse
- Anzahl der aufgrund auffälliger Konfirmationsdiagnostik angeforderten und mitgeteilten Mutationsanalysen
- Ergebnisse der vorliegenden Konfirmationsdiagnostik

Die Angaben zu falsch-negativen Befunden, falsch-positiven Befunden und dem Zeitpunkt der Diagnose können unter Einbezug von Daten aus dem deutschen Mukoviszidoseregister annähernd geschätzt werden. Die Regelungen für die Nutzung der Daten des Registers erlauben eine Abfrage durch den G-BA. Eine Rückmeldung sowohl des positiven als auch des negativen Ergebnisses der Konfirmationsdiagnostik an die Screeninglabore ist, bei vorliegender Einwilligung der Eltern, für die Qualitätssicherung der Labordiagnostik und eine valide Evaluation notwendig.

### **B-4.3 Screeningstrategie<sup>11</sup>**

Für ein Screening auf Mukoviszidose werden unterschiedliche Tests und Testkombinationen verwendet. In fast allen Screeningprogrammen wird bei allen Neugeborenen IRT bestimmt. IRT ist ein indirekter Marker für die Schädigung des Pankreas, die bei den meisten Neugeborenen mit Mukoviszidose vorliegt. Allerdings wird dem IRT ein geringer PPV zugeschrieben, da der Test bzgl. Mukoviszidose nicht sehr trennscharf ist. Dies hat zur Folge, dass viele falsch-positive Befunde entstehen und durch einen Bestätigungstest abgeklärt werden müssen. Als Bestätigungstest/Goldstandard wird allgemein der sog. Schweißtest angesehen. Es handelt sich um die Chloridbestimmung im Schweiß. Da der Bestätigungstest aufwändig und die Wartezeit für die Eltern belastend ist, streben Screeningprogramme an, möglichst wenig Säuglinge einem Schweißtest zuzuführen. In den abklärungsbedürftigen Fällen bei denen ein Schweißtest kein eindeutiges Ergebnis liefert, sind andere Methoden als alternative Konfirmationsdiagnostik nicht ausgeschlossen.

Um die Anzahl der Falsch-Positiven und damit auch die Anzahl der unnötigen Bestätigungstests zu reduzieren, wird IRT in vielen Screeningprogrammen (bei positivem Ergebnis) durch einen zweiten Test ergänzt. Diese zweite Untersuchung ist häufig eine DNA-Analyse. Allerdings entsteht bei der Anwendung einer DNA-Analyse das Problem, dass auch gesunde Mutationsträger (Carrier) identifiziert werden.  $\Delta F508$  ist die Mutation, die für die meisten Mukoviszidose-Fälle verantwortlich ist. Welche Mutationen außer  $\Delta F508$  durch die DNA-Analyse noch erfasst werden, variiert von Programm zu Programm und ist Gegenstand zahlreicher Studien.

Das PAP wird in einem weiteren Suchtest analysiert. PAP ist ebenfalls nicht spezifisch für Mukoviszidose, aber regelmäßig bei Mukoviszidose erhöht und kann in Kombination mit IRT anstelle von DNA-Mutationsanalysen eingesetzt werden. Hierdurch soll das Problem der Carrier-Detektion reduziert werden, zudem soll PAP Kosten sparen, im Vergleich zur DNA-Analyse. Eine IRT-PAP-Screeningstrategie hat aber den Nachteil, dass die Anzahl der erforderlichen Schweißtests deutlich höher ist als bei IRT-DNA. Nur in den Niederlanden wird der IRT-PAP bereits außerhalb von Studien angewendet – allerdings in Verbindung mit einer

---

<sup>11</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 8.5.4

DNA-Analyse (Sequenzierung) und mit Failsafe, um so eine möglichst optimale Sensitivität und Spezifität des Screeningprogramms zu erreichen.

Entsprechend den internationalen Empfehlungen wird bei allen Neugeborenen (ohne MI) in einem ersten Schritt eine biochemische Untersuchung des IRT durchgeführt. Dieser Test gilt als positiv, wenn der Wert größer oder gleich der 99. Perzentile ist. Bei einem IRT  $\geq$  der 99. Perzentile und  $<$  der 99,9. Perzentile wird in einem zweiten Schritt aus derselben Blutprobe ein PAP-Test durchgeführt. Ist dieser größer oder gleich  $1,6 \mu\text{g/l}$  erfolgt in einem dritten Schritt aus dieser Blutprobe eine genetische Untersuchung auf Mutationen im CFTR-Gen. Wird mindestens eine Mutationen detektiert gilt das Screeningergebnis als positiv und die Durchführung eines Bestätigungstest (i.d.R. Schweißtest) in anerkannten CF-Einrichtungen (Chloridmessung) wird empfohlen.

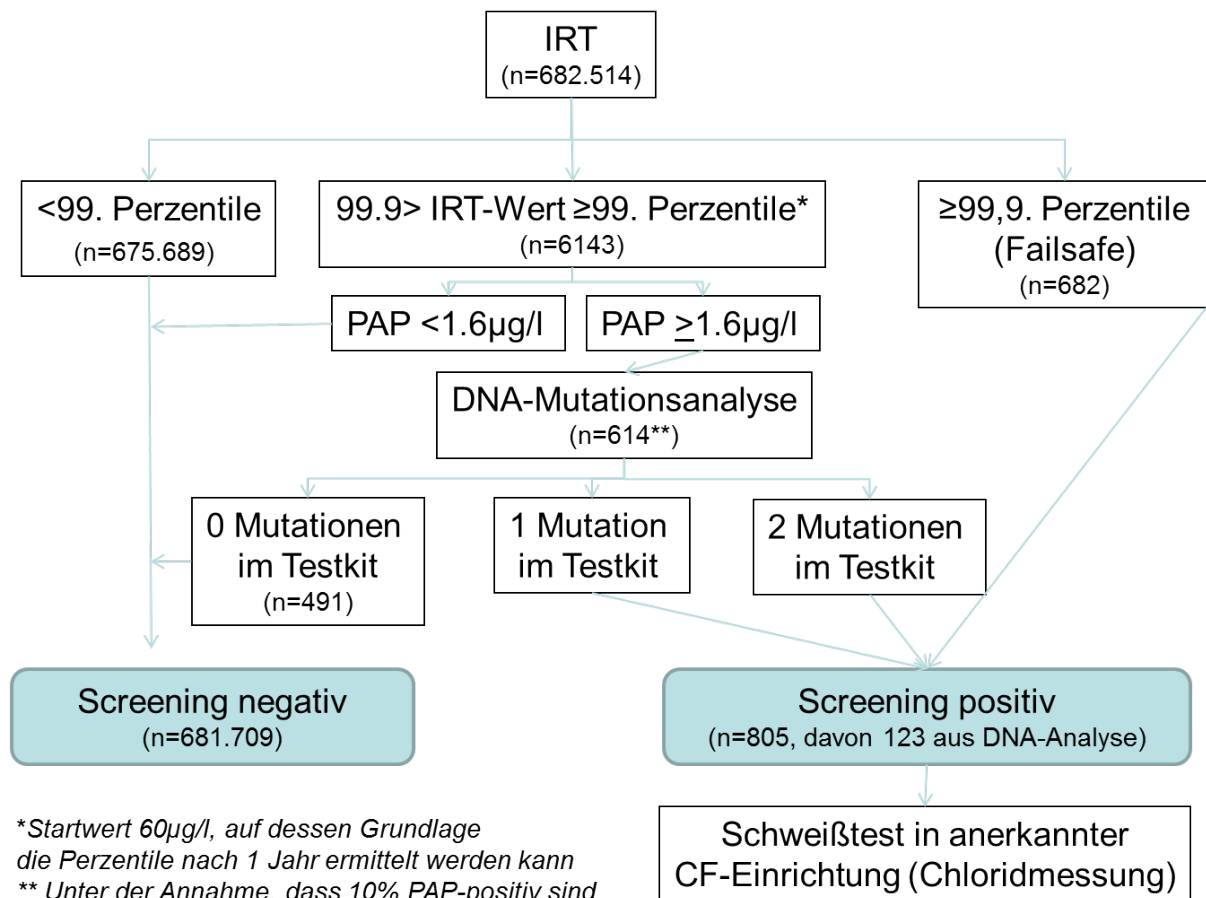


Abbildung 1: Darstellung des Algorithmus für ein dreistufiges Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose in Deutschland (N = Anzahl der Neugeborenen/ Jahr).

\*\*Die Anzahl der Neugeborenen (n=819), deren Blutprobe einer DNA-Mutationsanalyse unterzogen werden, basieren auf der Annahme, dass ca. 10 % der untersuchten PAP-Proben positiv sind. Im Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 7d SGB V wurde darauf hingewiesen, dass der PAP-Test ein biologischer Test ist und sich absolute Grenzwerte ständig verändern. Der absolute Grenzwert von  $\geq 1,6 \mu\text{g/l}$  hat sich aufgrund der Weiterentwicklung der Testmethode verändert. Auf der Grundlage der Daten der Uniklinik Dresden wird daher empfohlen, den absoluten Grenzwert durch einen Perzentilenwert von  $\geq 87,5$ . zu ersetzen. Dieser Perzentilenwert ersetzt im Beschlusssentwurf die absolute Grenzwertangabe.

#### **B-4.4 Einbindung in das Erweiterte Neugeborenen Screening**

Das Screening auf Mukoviszidose unterliegt den Regelungen des GenDG. Die Teilnahme am Screening ist freiwillig. Die Eltern (Personensorgeberechtigten) werden mit Unterstützung eines Informationsblattes über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung aufgeklärt. Gemäß § 9 Abs. 1 Satz 1 GenDG hat die Aufklärung durch eine verantwortliche Ärztin oder einen verantwortlichen Arzt zu erfolgen.

Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt zum selben Zeitpunkt und aus derselben Blutprobe wie das erweiterte Neugeborenen-Screening. Das stellt den Regelfall dar, da hier die Aufklärung gemäß § 9 Abs. 1 Satz 1 GenDG durch eine Ärztin oder einen Arzt erfolgt und die Eltern in dieses Vorgehen eingewilligt haben. Die Blutprobe wird in dem Labor untersucht, das auch das erweiterte Neugeborenen-Screening durchführt. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet und ausnahmsweise das erweiterte Neugeborenen-Screening ohne ärztliche Aufklärung durchgeführt, muss für das Mukoviszidose-Screening eine zweite Blutprobe abgenommen werden.

So ist bis auf wenige Ausnahmen keine zusätzliche Blutentnahme erforderlich und es können die bereits etablierten Strukturen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings genutzt werden.<sup>12</sup>

#### **B-4.5 Elterninformation zur Unterstützung der ärztlichen Aufklärung**

Für eine informierte Entscheidung der Eltern hat der G-BA für die Vorbereitung der Eltern auf die ärztliche Aufklärung eine Elterninformation erstellt.

Der Wortlaut der Elterninformation zum Screening auf Mukoviszidose ist auf den Seiten 24-26 dieser ZD abgebildet.

#### **B-4.6 Bewertungsverfahren der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG)**

Bei Beschlüssen des G-BA, die eine genetische Reihenuntersuchung regeln, ist gemäß § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG) die Stellungnahme der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) in die Entscheidung einzubeziehen. Die GEKO prüft und bewertet anhand der ihr vorgelegten Unterlagen, ob das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist.<sup>13</sup>

Das GenDG<sup>14</sup> und die Richtlinien der GEKO<sup>15</sup> wurden bei der inhaltlichen Ausgestaltung des Richtlinienänderungsentwurfs berücksichtigt.

#### **B-4.7 Zusammenfassung**

Vor der Beschlussfassung des G-BA erfolgt gemäß 2. Kapitel § 13 VerfO ein umfassender Abwägungsprozess unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird die Einführung eines dreistufigen Screenings auf Mukoviszidose gemäß dem beigefügten Richtlinien-Änderungsentwurf empfohlen.

---

<sup>12</sup> Gendiagnostikgesetz vom 31.07.2009

<sup>13</sup> Gendiagnostikgesetz vom 31.07.2009

<sup>14</sup> Gendiagnostikgesetz vom 31.07.2009

<sup>15</sup> 1. Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG,

2. Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG

Unter Berücksichtigung der Anforderungskriterien für die Durchführung genetischer Reihenuntersuchung der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission können die Ergebnisse des Beratungsprozesses wie folgt zusammengefasst werden:

Nach derzeitiger Evidenzlage kann ein Screening auf Mukoviszidose zu einem frühen Zeitpunkt die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen. Aus einer indirekten Verknüpfung von Studienergebnissen gibt es einen Hinweis, dass der Ernährungszustand ein prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben ist. Das Schadenspotential des Screenings, beispielsweise durch falsch-positive Befunde, Identifikation von milden Verlaufsformen oder Carrier, soll durch eine entsprechende Ausgestaltung des Screenings soweit als möglich minimiert werden. Ein Schaden durch eine frühere Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei gescreenten Kindern gegenüber nicht gescreenten Kindern wurde vor 20 Jahren in einem Einzelfall gezeigt, ist aber heute unter den standardisierten hygienischen Bedingungen vermeidbar. Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt im Regelfall wie in den meisten der ausgewerteten Studien aus derselben Blutprobe, die für das Erweiterte Neugeborenen-Screening abgenommen wurde. Der Zeitraum der Untersuchung wird daher durch § 20 der Kinder-Richtlinie bestimmt.

Bei Mukoviszidose wird ein Proteindefekt, der zu schwerwiegenden Funktionsstörungen führen kann, durch verschiedene Mutationen im CFTR-Gen verursacht. Allerdings sind nicht alle Mutationen im CFTR-Gen auch krankheitsverursachend. Das gendiagnostische Testkit für das Mukoviszidose-Screening in Deutschland wird nur eindeutig krankheitsverursachende Mutationen enthalten. Die häufigsten krankheitsverursachenden Mutationen im CFTR-Gen in Deutschland wurden durch eine Abfrage beim deutschen CF-Register ermittelt. Die Mutationen im CFTR-Gen, nach denen beim Screening auf Mukoviszidose gesucht wird, werden in der Kinder-Richtlinie verbindlich festgelegt.

Das Screening auf Mukoviszidose soll allen Neugeborenen angeboten werden. Eine zuverlässige und frühe Diagnosestellung nur anhand der Symptome kann bei Mukoviszidose aufgrund der großen Variationsbreite in der Ausprägung der Symptomatik unsicher sein. Mit einem Screening soll der Diagnosezeitpunkt vorverlegt werden, damit möglichst früh mit einer Therapie begonnen werden kann. Eine kurative Therapie gibt es derzeit für Mukoviszidose nicht. Wesentliche Elemente der Therapie sind die Vermeidung und Therapie häufiger Atemwegsinfektionen, die ausreichende Zufuhr von Energie, Verdauungsenzymen und Vitaminen sowie sekretmobilisierende Maßnahmen. Durch verschiedene Therapieansätze können Symptome verbessert oder gelindert, d.h. wirksam behandelt werden, so dass die Lebenserwartung der Betroffenen in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen ist.

Es wird empfohlen, dass die Abklärung eines positiven Screeningbefundes und ggf. die weitere Behandlung in Einrichtungen erfolgt, die über besondere Erfahrungen in der Diagnose und Therapie von Mukoviszidose verfügen. Es wird davon ausgegangen, dass genügend dieser Einrichtungen zur Verfügung stehen, um positive Screeningbefunde abzuklären und ggf. die weitere Behandlung der erkrankten Personen durchzuführen.

Das Mukoviszidose-Screening kann auf verschiedene Arten durchgeführt werden. Durch die serielle dreistufige Kombination von zwei biochemischen Tests (IRT und PAP) mit einer DNA-Mutationsanalyse ist bei hoher Sensitivität die Anzahl der erforderlichen Bestätigungstests sowie die Anzahl der identifizierten heterozygoten Träger vertretbar. Das Screening ist positiv, wenn mindestens eine Mutation vorliegt oder der IRT-Wert  $\geq 99,9$ . Perzentile liegt. In allen anderen Fällen gilt das Screening als negativ. Bei einem negativen Screeningbefund werden die Personensorgeberechtigten nur auf ausdrücklichen Wunsch informiert. Zur Wahrung des Rechts auf Nichtwissen wird dem Einsender der Blutprobe und den Personensorgeberechtigten zunächst nur mitgeteilt, dass das Screening positiv oder negativ ist.

Zur Abklärung eines positiven Screening-Befundes wird eine Konfirmationsdiagnostik (z.B. Schweißtest) durchgeführt. Die Konfirmationsdiagnostik ist nicht Bestandteil des Mukoviszidose-Screenings. Der mögliche Schweißtest ist nicht invasiv. Belastungen können entstehen durch die Wartezeit zwischen der Information über ein positives Screeningergebnis

und der Durchführung der Konfirmationsdiagnostik. Liegt ein auffälliger Schweißtest oder eine andere auffällige Konfirmationsdiagnostik vor, gibt das Screening-Labor Einzelheiten zur Mutationsanalyse an den Einsender der Blutprobe weiter, der, sofern die Personensorgeberechtigten der Weitergabe der Ergebnisse vorher zugestimmt haben, die Daten an die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt übermitteln darf. Damit sollen Doppeluntersuchungen im Erkrankungsfall vermieden werden. Die Ergebnisse der Mutationsanalyse werden nicht mitgeteilt, wenn die Konfirmationsdiagnostik eindeutig unauffällig ist, da die Ermittlung des Trägerstatus nicht Zweck des Screenings ist.

Um die Teilnahme am Screening und die Abklärung positiver Screeningbefunde sicherzustellen, gibt es in einzelnen Bundesländern so genannte Tracking-Verfahren. Es wird zunächst noch einmal übereinstimmend festgestellt, dass durch den vorliegenden Richtlinien-Entwurf bestehende Strukturen des Trackings nicht zerstört würden. Die Vorgaben der Länder werden vom G-BA respektiert. Hierbei wird die weitere Nutzung vorhandener bzw. die Einrichtung von Tracking-Strukturen nachdrücklich begrüßt. Durch nachfolgende Regelungen soll eine Teilnahme am Screening sowie die nachfolgende Abklärung auffälliger Befunde sichergestellt werden: Die Ärztin oder der Arzt, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat, ist für die Durchführung des Screenings verantwortlich. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet, muss diese oder dieser die Eltern über den Anspruch auf ein Mukoviszidose-Screening informieren. Sofern bis zum Alter des Kindes von vier Lebenswochen noch keine ärztliche Aufklärung über ein Screening auf Mukoviszidose erfolgt ist, muss die Ärztin oder der Arzt, die Eltern aufklären und ggf. das Screening auf Mukoviszidose veranlassen. Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen U2 und U3 wird die Durchführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings geprüft. In diesem Zusammenhang wird künftig auch die Durchführung des Screenings auf Mukoviszidose überprüft.

Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt in der Regel zum selben Zeitpunkt und aus derselben Blutprobe, die für das erweiterte Neugeborenen-Screening entnommen wurde. So ist bis auf wenige Ausnahmen keine zusätzliche Blutentnahme erforderlich und es können die bereits etablierten Strukturen des erweiterten Neugeborenen-Screenings genutzt werden. Das Screening auf Mukoviszidose darf nur von einem Labor erbracht werden, das eine Genehmigung für Laborleistungen gemäß § 23 der Kinder-Richtlinie hat. Einzelheiten zur notwendigen Infrastruktur eines Screenings auf Mukoviszidose sind in dem Änderungsbeschluss geregelt. Für eine umfassende Aufklärung wurde eine standardisierte Elterninformation erstellt, die ebenfalls Teil der Kinder-Richtlinie ist. Für die kontinuierliche Evaluation der Qualität des Screenings auf Mukoviszidose, werden die die Laborleistungen erbringenden Ärzte verpflichtet der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung (KV) einen Qualitätsbericht quartalsweise vorzulegen. Die KV stellt dem G-BA und den Krankenkassen jährlich einen Bericht über das Screening zur Verfügung zu stellen.

## B-5 Anhang

### B-5.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

#### B-5.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 75 (S. 1 794) vom 21.05.2008

#### ■ Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung** [1556 A]  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**gemäß § 91 Abs. 5**  
**des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**über Beratungsthemen**  
**zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1**  
**in Verbindung mit § 26 SGB V:**  
**Screening auf Cystische Fibrose (Mukoviszidose)**

Vom 13. März 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag in § 135 Abs. 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 1. Februar 2005 und vom 13. März 2008 wird das folgende Thema beraten:

„Screening auf Cystische Fibrose (Mukoviszidose)“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen zu oben genanntem Beratungsthema sind anhand eines Fragenkatalogs innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mailadresse zu senden:

mukoviszidose@g-ba.de

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie auf Anfrage an die vorgenannte E-Mailadresse oder per Post an die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Geschäftsführung  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

Siegburg, den 13. März 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende  
H e s s

### **B-5.1.2 Fragebogen zur strukturierten Einholung von ersten Einschätzungen<sup>16</sup>**

Insgesamt wurden fünf Stellungnahmen eingereicht.<sup>17</sup> Die Stellungnahmen wurden in der Tabelle 26 im Bericht der FB Med sinngemäß zusammengefasst.<sup>18</sup>

Die Offenlegung der Interessen findet sich in Tabelle 27 im Bericht der FB Med.

Ein bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Überarbeitung der Kinder-Richtlinien eingegangenes Schreiben des Deutschen Psoriasis Bund e.V. (Eingang am 02.02.2006) mit der Bitte das Krankheitsbild der Mukoviszidose in den Diskussionen der AG Kinder-Richtlinien mit zu berücksichtigen, wurde nicht als eigentliche Stellungnahme gewertet, die beigefügten Literaturhinweise wurden jedoch in den Literaturlisten- und Bewertungsprozess einbezogen.

Zur Strukturierung der Stellungnahmen in Ausrichtung auf die Fragestellungen der AG wurde von der AG ein Fragenkatalog entwickelt, der den Stellungnehmenden zur Verfügung gestellt wurde und in dem darauf hingewiesen wurde, dass die Aussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Im Rahmen des Berichtes zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose wurden Aspekte der QS und Wirtschaftlichkeit (vgl. insbesondere Fragen 12 - 18 des Fragenkataloges) von der FB Med nicht bearbeitet/bewertet. Aufgrund einer transparenten Darstellung wurden die Aussagen der Stellungnehmenden zu diesen Fragen allerdings tabellarisch mit erfasst.

- Frage 1: Sollte ein Screening auf Zystische Fibrose (Mukoviszidose) eingeführt werden? (Begründung, Prävalenz in Deutschland)
- Frage 2: Welche Therapien sind bei der Zystischen Fibrose in ihrer Wirksamkeit belegt und zu welchem Alter des Kindes sollten sie spätestens eingeleitet werden? Welche Faktoren beeinflussen ggf. eine wirksame Therapie?
- Frage 3: In welchem Alter und mit welchem Erfassungsgrad wird derzeit die Zystische Fibrose (Mukoviszidose) diagnostiziert und therapiert?
- Frage 4: Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening auf Zystische Fibrose (Mukoviszidose) bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung / des Überlebens / der Prognose?
- Frage 5: Welches Ziel soll mit einem Screening auf Zystische Fibrose (Mukoviszidose) erreicht werden?
- Frage 6: Sind Vor- oder Frühstadien der Zystischen Fibrose (Mukoviszidose) durch Screening-Untersuchungen erfassbar?

---

<sup>16</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 9.1

<sup>17</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 9.2

<sup>18</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 9.2

- Frage 7: Welche diagnostische Maßnahme ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden?
- Frage 8: Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren?
- Frage 9: Welche negativen Folgen sind bei einem Screening zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei?
- Frage 10: Vorgehen bei auffälligem Screening-Ergebnis: Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination zum eindeutigen Nachweis (Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder) geeignet?
- Frage 11: Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?
- Frage 12: Sind in Deutschland genügend Ärztinnen und Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?
- Frage 13: Welche Qualitätsvorgaben halten Sie für ein solches CF-Screening für erforderlich?
- Frage 14: Wie sollte ein Screening organisiert sein (Erreichen der Zielgruppen, optimaler Testzeitpunkt, Testintervall, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?
- Frage 15: Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten Screening-Testverfahren pro Untersuchung und im Vergleich zueinander?
- Frage 16: Wie hoch sind die Kosten des von Ihnen vorgeschlagenen Screenings pro Untersuchung und pro entdecktem Fall von Zystischer Fibrose?
- Frage 17: Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland bei Screening aller Neugeborenen/Kinder (Kosten/Nutzen-Abwägung für die Gesamtheit der Versicherten)?
- Frage 18: Welche Kosten-Nutzen-Bilanz ergibt sich aus der Einführung eines Screenings und der rechtzeitig eingeleiteten Therapie gegenüber einem Verzicht auf diese Maßnahme? (Kosten/Nutzen-Abwägung für den einzelnen Patienten)



### B-5.1.3 Übersicht der eingegangenen Einschätzungen<sup>19</sup>

Aufgrund der Veröffentlichung sind 5 Stellungnahmen zum Beratungsthema eingegangen.

Tabelle 1 Chronologische Übersicht über die eingereichten Stellungnahmen zum Thema „Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)“

Organisation	Ansprechpartner	Eingang	Antworten auf Fragen	Aussagen durch Literatur gestützt
Medizinische Hochschule Hannover Institut für Humangenetik Zentrum Pathologie, Forensik und Genetik	Herr Professor Dr. med. Jörg Schmidtke	24.06.2008	6, 7, 9, 12, 15-18	nein
Roche Pharma AG	Herren Dr. Peter Haiß und Dr. Ulrich Alshutz	07.07.2008	1-10, 12, 18	ja (19 Quellen)
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)	GfH Vorsitzender Prof. Dr. med. André Reis	23.07.2008	9	ja (2 Quellen)
Klinikum der LMU Universität München	Univ. Prof. Dr. Adelbert Roscher, Leiter, Forschungszentrum der Univ.-Klinikum	25.07.2008	1-18	ja (41 Quellen)
Geschäftsstelle BVDH e.V. (Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V.)	Dr. Wera Hofmann, Leiterin der Geschäftsstelle	25.07.2008	1, 3, 6-13, 15, 16	ja (4 Quellen)

### B-5.1.4 Inhalte der Einschätzungen<sup>20</sup>

Die Stellungnahmen setzen sich mit einer Ausnahme (LMU, Prof. Roscher) jeweils mit einem Teil des Fragenkatalogs auseinander (siehe Tabelle 26 des Berichts der FB Med).

Hinsichtlich der Nutzenbewertung erbrachte die Auswertung der Stellungnahmen bzw. der zitierten Studien keine zusätzlichen Erkenntnisse.

### B-5.2 Abschlussbericht zum Screening auf Mukoviszidose

Der Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013 ist im Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation (siehe Kapitel D).

<sup>19</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 9.2

<sup>20</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 08.05.2013, Abschnitt 9.3

## **C Stellungnahmeverfahren vor abschließender Entscheidung des G-BA nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO**

### **C-1 Stellungnahmeberechtigte Institutionen/Organisationen**

Der UA MB hat in seiner Sitzung am 26.06.2014 das gesetzliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.

Dazu wurde gemäß

- a) § 91 Abs. 5 SGB V der Bundesärztekammer,
- b) § 91 Abs. 5a SGB V der Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
- c) § 92 Abs. 7d Satz 1. Halbsatz SGB V den einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften,
- d) § 92 Abs. 7d Satz 2. Halbsatz SGB V den betroffenen Medizinprodukteherstellern

Gelegenheit zur Abgabe von Stellungnahmen gegeben. Es wurde Gelegenheit für die Abgabe von Stellungnahmen innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung der Unterlagen gegeben.

### **C-2 Allgemeine Hinweise für die Stellungnehmer**

Die Stellungnahmeberechtigten wurden darauf hingewiesen,

- dass die übersandten Unterlagen vertraulich behandelt werden müssen und ihre Stellungnahmen nach Abschluss der Beratungen vom G-BA veröffentlicht werden können,
- dass jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen, soweit er eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben ist und
- dass u. a. dann von einer Anhörung abgesehen werden kann, wenn ein Stellungnahmeberechtigter auf sein Recht zur mündlichen Anhörung verzichtet und der zuständige Unterausschuss keine Fragen zur schriftlichen Stellungnahme hat.

### **C-3 Gesetzlich vorgesehene Stellungnahmen**

#### **C-3.1 Institutionen / Organisationen, denen nach 1. Kapitel 3. Abschnitt Verfo Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme gegeben wurde**

Stellungnahmeberechtigte Institution
Bundesärztekammer
Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)
Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)
Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. (GNPI)
Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE)
Verband der Diagnostica-Industrie e. V. (VDGH)
Astra Biotech GmbH

##### **C-3.1.1 Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen**

Die Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf ‚Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)‘ sind in der Anlage 1 dieser ZD dargestellt.

Die Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf ‚Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)‘ ist in der Anlage 2 dieser ZD dargestellt.

##### **C-3.1.2 Würdigung der mündlichen Stellungnahmen**

Das Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß 1. Kapitel § 12 Verfo zum Beschlussentwurf ‚Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)‘ ist in der Anlage 3 dieser ZD dargestellt.

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen, die eine schriftliche Stellungnahme abgegeben haben, wurden fristgerecht zur mündlichen Anhörung am 09.10.2014 eingeladen. Die Würdigung der mündlichen Anhörung ist in der Anlage 4 dieser ZD dargestellt.

##### **C-3.1.2.1 Teilnehmer der Anhörung und Offenlegung von Interessenskonflikten**

Vertreterinnen oder Vertreter von Stellungnahmeberechtigten, die an mündlichen Beratungen im G-BA oder in seinen Untergliederungen teilnehmen, haben nach Maßgabe des 1. Kapitels 5. Abschnitt Verfo Tatsachen offen zu legen, die ihre Unabhängigkeit potenziell beeinflussen. Inhalt und Umfang der Offenlegungserklärung bestimmen sich nach 1. Kapitel Anlage I, Formblatt 1 Verfo (abrufbar unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

Im Folgenden sind die Teilnehmer der Anhörung am 09.10.2014 aufgeführt und deren potenziellen Interessenkonflikte zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen. Die Fragen entstammen dem Formblatt und sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

Organisation/ Institution	Name	Frage					
		1	2	3	4	5	6
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Dr. med. Jutta Hammermann	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)	Prof. Dr. med. Georg Hoffmann	nein	nein	ja	nein	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM)	Prof. Dr. Rainer Rossi	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)	Prof. Dr. med. Rolf Maier	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Astra Biotech GmbH	Dr. Gregor Rottwinkel	ja	nein	nein	nein	nein	nein

#### Frage 1: Anstellungsverhältnisse

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

#### Frage 2: Beratungsverhältnisse

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

#### Frage 3: Honorare

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

#### Frage 4: Drittmittel

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen

Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Sonstige Unterstützung

Haben Sie und/oder hat die Einrichtung (sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.), für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Aktien, Geschäftsanteile

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

### **C-3.2    Stellungnahmeverfahren    nach    § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG)**

Die GEKO stimmte in ihrer Plenumsitzung am 26.06.2015 dem Entwurf der Stellungnahme zu.

Der G-BA begrüßt die Stellungnahme der GEKO.

Der UA MB hat die Stellungnahme der GEKO in seiner Sitzung am 30.07.2015 ausgewertet und abschließend beraten.

**Stellungnahme der GEKO gemäß § 16 Abs. 2 GenDG - Genetische Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose bei Neugeborenen**

Die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) hat die ihr vorgelegten Unterlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur genetischen Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose gemäß § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG) geprüft und bewertet.

1.

Nach § 16 Abs. 1 GenDG darf eine genetische Reihenuntersuchung nur vorgenommen werden, wenn sie auf eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung zielt, „die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann“. Mukoviszidose ist eine erbliche Stoffwechselerkrankung, die weder vermeidbar ist, noch kann ihr vorgebeugt werden. Jedoch ist sie behandelbar, indem durch verschiedene Therapieansätze Symptome verbessert oder gelindert werden können. Mit der genetischen Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose bei Neugeborenen soll eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts erreicht werden. Studien aus anderen Ländern zeigen, dass durch diese Reihenuntersuchung Interventionen sehr früh möglich sind und dadurch die Lebensqualität und Lebenserwartung der Kinder mit Mukoviszidose erhöht werden können. Wenn gesicherte Daten dazu auch noch nicht vorliegen, sind solche Effekte auf dem Hintergrund der Erfahrungen aus anderen Ländern jedoch auch für Deutschland zu erwarten.

Eine genetische Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose nach dem unten erläuterten Konzept wird von der GEKO daher befürwortet.

2.

Die von der GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG durch Prüfung und Bewertung zu beantwortende Frage, ob „das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist“, ist zu bejahen.

Die Richtlinie des G-BA zur genetischen Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose entspricht den wesentlichen Anforderungen der Richtlinie der GEKO an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG. Für das Screening auf Mukoviszidose ist ein 3-stufiger Screening-Algorithmus in Kombination mit einem Failsafe vorgesehen. Für die einzelnen Komponenten des Algorithmus gibt es hinreichend gesicherte wissenschaftliche Evidenz.

Durch die derzeitigen Annahmen, die dem Untersuchungsablauf in diesem Algorithmus zugrunde liegen, wird allerdings eine im Vergleich zu anderen Algorithmen erhöhte Zahl an falsch positiven Screeningbefunden in Kauf genommen. In den Tragenden Gründen zur Richtlinie wird dies damit begründet, dass weniger DNA-Mutationsanalysen durchgeführt werden und somit weniger Anlageträger (*engl. Carrier*) entdeckt werden sollen.

3.

In der hier vorgesehenen Kombination ist der Algorithmus bislang nicht wissenschaftlich evaluiert und publiziert. Eine Überprüfung der wissenschaftlichen Evidenz des gewählten Screeningverfahrens im Sinne der von der GEKO in ihrer Richtlinie geforderten „kontinuierlichen Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität“ wird vom G-BA befürwortet und ist aus Sicht der GEKO unverzichtbar, um als qualitätssichernde Maßnahme eine hohe wissenschaftliche Aussagekraft der Testung zu gewährleisten und

damit zugleich eine unnötige Beunruhigung von Eltern nicht erkrankter Kindern auf ein möglichst geringes Maß zu reduzieren.

In der Richtlinie des G-BA zum Screening auf Mukoviszidose ist in § 42 eine Evaluation nach 3 Jahren vorgesehen. Die GEKO weist ausdrücklich darauf hin, dass für die Qualitätssicherung und eine aussagekräftige Evaluation die Rückmeldung sowohl des positiven als auch des negativen Ergebnisses der Konfirmationsdiagnostik an das Screeninglabor notwendig ist. Hierfür ist die Einwilligung der Eltern einzuholen. Im Screeninglabor müssen diese Befunde dokumentiert und zusammen mit den Ergebnissen der Laboranalysen der für die Durchführung der Evaluation vorgesehenen Stelle anonymisiert zur Verfügung gestellt werden.

Diese Evaluation ist bei dem in Deutschland geplanten, bisher in keinem anderen Land erprobten Screeningverfahren von besonderer Bedeutung.

Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut  
26. Juni 2015

**Redaktionelle Änderungsvorschläge der GEKO zum Beschlussentwurf Kinder-RL, Screening auf Mukoviszidose**

1. Im Beschlussentwurf:
  - a) Die Formulierungen in § 32 Abs. 2 Satz 2 sollten entsprechend § 35 Abs. 3 konsistent („beispielsweise in der U2 oder U3“) formuliert werden
  - b) Unter 3 „Genehmigung und Qualitätssicherung für Laborleistungen“ finden sich Unklarheiten hinsichtlich der Verweise zu §§ 23 bis 26 der Genehmigungsgrundlage für Labore, die sich ausschließlich um eine Genehmigung für das Screening auf Mukoviszidose bewerben (ohne ein erweitertes Screening).
2. In den Tragenden Gründen:

In Abschnitt 7.1.6 Abs. 3 unter „Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsschritte“: „Verteilung der IRT- und PAP-Werte in Abhängigkeit von Gestations- und Lebensalter sowie Versandzeiten“



#### **C-4 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Neben dem Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen wurden den Stellungnehmern die Zusammenfassende Dokumentation (Stand: 26.06.2014) und der Bericht der Fachberatung Medizin (Stand: 08.05.2013) übermittelt.

Die Gesamtheit der Unterlagen, bis auf den Bericht der Fachberatung Medizin (Anlage 5), ist in der Anlage 6 dieser ZD dargestellt.

**D Anlagenverzeichnis**

Anlage 1	Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose), Stand: 29.06.2015
Anlage 2	Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose), Stand: 04.11.2014
Anlage 3	Wortprotokoll zur mündlichen Anhörung gemäß 1. Kapitel § 12 VerfO zum Beschlussentwurf Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose), Stand: 09.10.2014
Anlage 4	Würdigung der mündlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose), Stand: 04.11.2014
Anlage 5	Fachberatung Medizin (FB Med) Bericht, Stand: 08.05.2013
Anlage 6	Beschlussentwurf, Tragende Gründe, ZD im gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahren (Bericht FB Med siehe Anl. 5 der ZD), Stand: 26.06.2014

---

**Von:** Christine Scholz <organisation@gfhev.de>  
**Gesendet:** Dienstag, 8. Juli 2014 12:27  
**An:** Thomas, Sybill; st-gba@awmf.org  
**Cc:** 'Wolfgang Müller'; mukoviszidose  
**Betreff:** AW: Stellungnahmerechte einschlägige FG AWMF nach § 92 Abs. 7d SGB V  
- Kinder-RL - Screening auf Mukoviszidose

Sehr geehrte Frau Thomas,  
die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik begrüßt den Beschluss des G-BA. Die beschlossene Strategie steht im Einklang mit dem Gendiagnostikgesetz und berücksichtigt auch das Recht auf Nichtwissen bezüglich einer CF-Anlageträgerschaft (mögliche Heterozygoten-Befunde) durch die Einbeziehung eines failsafe-Verfahrens: Ein positiver Befund des Screenings, der sich in der Konfirmationsdiagnostik nicht bestätigt, bedeutet nicht zwangsläufig, dass das Screening-positive Neugeborene automatisch CF-Anlageträger (Carrier) ist. Wir sehen keine Kritikpunkte.

Mit freundlichem Gruß

Christine Scholz

---

Dr. rer. biol. hum. Christine Scholz  
Geschäftsführerin

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)  
Inselkammerstr. 5  
82008 München-Unterhaching  
Tel 0049-89-55027855  
Fax 0049-89-55027856  
[www.gfhev.de](http://www.gfhev.de)

---

**Von:** Wolfgang Müller [mailto:office@awmf.org]  
**Gesendet:** Freitag, 27. Juni 2014 10:04  
**An:** S-Allgemeinmedizin; S-GynaekologieGeburtshilfe; S-Humangenetik; S-KinderJugendmedizin; S-Kinderendokrin; S-PerinataleMedizin; S-PneumologieBeatmungsmedizin; S-SozialpaediatricJugendmedizin; S-EvidenzbasierteMedizin; S-NeonatologiePaedIntensivmedizin; S-PaediatrischeGastroenterologieErnaehrung  
**Cc:** st-gba@awmf.org; Thomas, Sybill  
**Betreff:** Fwd: Stellungnahmerechte einschlägige FG AWMF nach § 92 Abs. 7d SGB V - Kinder-RL - Screening auf Mukoviszidose

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir leiten Ihnen zuständigkeitshalber das uns zugegangene Anschreiben zu dem geplanten Beschluss des G-BA zur Änderung der Kinder-Richtlinie Früherkennung "Screening auf Mukoviszidose" sowie den Beschlussentwurf, die "Tragenden Gründe" und die "Zusammenfassende Dokumentation" weiter (siehe Anhänge). Der ausführliche "Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose" hat einen Umfang von knapp 5 MB und verhindert bei manchen Empfängern die Auslieferung der eMail - deshalb bitten wir Sie, den im Anschreiben des G-BA genannten Link mit dem AWMF-Passwort zu benutzen und sich das Dokument von der G-BA-Website per Download zu besorgen.

Der Abgabetermin für eine Stellungnahme beim Gemeinsamen Bundesausschuss ist Donnerstag, 24. Juli 2014.

Bitte teilen Sie uns zunächst kurz per e-Mail mit, ob Ihre Gesellschaft eine Stellungnahme abgeben wird und senden Sie auf jeden Fall Ihre Antwort an der G-BA in Kopie (CC) auch an die AWMF-Geschäftsstelle: [office@awmf.org](mailto:office@awmf.org)

Mit freundlichen Grüßen

An den  
Gemeinsamen Bundesausschuss  
Postfach 120606  
10596 Berlin

**Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft  
für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.**

Robert-Koch-Platz 9  
10115 Berlin

Tel.: 030-293 64 094

Fax: 030-293 62 702

[office@dgpberlin.de](mailto:office@dgpberlin.de)

[www.pneumologie.de](http://www.pneumologie.de)

15.07.2014 / CK

**Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. zum geplanten Beschluss des GBA zur Änderung der Kinderrichtlinie Früherkennung „Screening auf Mukoviszidose“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin bedankt sich für die Möglichkeit zur Stellungnahme zum geplanten Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses zu den Richtlinien zur Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose).

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin unterstützt die Entscheidung, das Neugeborenencreening neben dem Screening auf metabolische Erkrankungen nun auf die Mukoviszidose auszuweiten nachdrücklich. Nach unserer Überzeugung ist die wissenschaftliche Evidenz für den Nutzen des Screenings auf Mukoviszidose nunmehr als gesichert anzusehen und entsprechend wurde dieser Schritt in zahlreichen Ländern bereits vollzogen. Damit ist der geplante Beschluss ein wichtiger Schritt zur Vervollständigung des Angebots an die Eltern, schwere Erkrankungen bei ihrem Kind frühzeitig zu erfahren, um diesen dann die notwendige medizinische Hilfe zuteilwerden zu lassen.

Dennoch sehen wir bei einigen wenigen Punkten noch die Möglichkeit zur Verbesserung, damit das Screening auf Mukoviszidose so reibungslos und unproblematisch wie möglich eingeführt werden kann.

1. Wir halten eine getrennte Aufklärung und Einwilligung für das Screening auf metabolische Erkrankungen und das Screening auf Mukoviszidose, wie es im geplanten GBA Beschluss vorgesehen ist, für problematisch und kompliziert. Es ist zu befürchten, dass ein Teil der Eltern das Screening auf Mukoviszidose aufgrund der zusätzlichen Einwilligung ablehnen könnte. Wir schlagen deshalb vor, die Aufklärung bezüglich des Screenings auf Mukoviszidose in einer gekürzten Form in den bestehenden Aufklärungsbogen für das Screening auf metabolische Erkrankungen zu integrieren.
2. Die Aufklärung für das Screening auf Mukoviszidose scheint inhaltlich sehr kompliziert und wird viele der Eltern überfordern. Formulierungen wie „positives und negatives Reihenuntersuchungsergebnis“ sind für nicht im medizinischen Bereich tätige Eltern kaum verständlich. Diese Begriffe sollten besser durch „Normalbefund“ und „kontrollbedürftigen“ oder „auffälligen Befund“ geändert werden.

3. In dem Richtlinien-Entwurf ist keine Handlungsanweisung für das Tracking oder eine mögliche Einbindung einer Hotline zur fachlich kompetenten Information der Eltern bei auffälligem Screeningergebnis und zur Unterstützung bei der Vereinbarung eines Termins zur Evaluation eines auffälligen Screeningergebnisses vorgesehen. Dies sollte nach Möglichkeit ergänzt werden.
4. Wünschenswert aus Sicht der Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin wäre zudem, die Richtlinie um einen Abschnitt zu ergänzen, welcher die Evaluation eines auffälligen Screeningergebnisses regelt. Zur Qualitätssicherung sollte hierbei unserer Ansicht nach sichergestellt werden, dass ein Kind mit auffälligem Screeningergebnis in einem zertifizierten Mukoviszidose-Zentrum vorgestellt wird, um eine entsprechende Qualität bei der Diagnostik und Therapie dieser Kinder zu gewährleisten. Zumindest sollten in der Richtlinie jedoch Qualitätsanforderungen für die Durchführung des Schweißtests verankert werden.

Wir bedanken uns für die Möglichkeit zur Stellungnahme zu diesem wichtigen GBA Beschluss im Bereich der Früherkennung der häufigsten und weiterhin tödlich verlaufenden angeborenen Lungenerkrankung und stehen für Rückfragen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

für die DGP



Prof. Dr. M. Mall



## Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V.

---

### **Stellungnahme der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) zur Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)**

Die GPGE begrüßt die Beschlussvorlage zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose ausdrücklich und empfiehlt dessen deutschlandweite Einführung. Insbesondere kann durch das Screening vermieden werden, dass erst das Auftreten einer Gedeihstörung zur Diagnose führt. So kann eine Malnutrition mit ihren potentiellen negativen Folgen für den Krankheitsverlauf der CF, aber auch für die langfristige kognitive, motorische und psychomentale Entwicklung des betroffenen Kindes vermieden werden.

Die Bewertung der maßgeblichen Gründe für die Einführung des Screenings wird von Seiten unserer Fachgesellschaft bestätigt.

Zum Screening-Algorithmus möchten wir aber folgende Aspekte zu bedenken geben und bitten um Überarbeitung:

Im Text des Dokuments zu den „Tragenden Gründen des Beschlusses“ heißt es:

*„In ca. 10% der abklärungsbedürftigen Kinder funktioniert der Schweißtest nicht, dann muss ein alternatives Verfahren der Konfirmationsdiagnostik durchgeführt werden. Hier kann dann auf die NPD und ICM zurückgegriffen werden.“*

Nach Literaturanalyse und klinischer Erfahrung sollte an dieser Stelle ausführlicher und konkreter auf die Situation der unzureichenden Schweißmenge („quantity not sufficient; QNS) eingegangen werden, was vermutlich mit der Umschreibung „...funktioniert der Schweißtest nicht..“ gemeint ist. Hier handelt es sich um ein international bekanntes und diskutiertes Problem (1-5). Eine unzureichende Schweißproduktion wird insbesondere bei Frühgeborenen und Kindern unter 3 kg Gewicht gefunden (1-5). Da eine Störung der Pankreasfunktion als Folge der Mukoviszidose bereits bei Geburt vorkommen kann, haben Kinder mit Mukoviszidose ein erhöhtes Risiko, nicht adäquat an Gewicht zuzunehmen und die 3 kg-Grenze später zu überschreiten.

Insofern sollte für diese Situation ein praktikables und überall verfügbares Vorgehen etabliert werden, um die unvermeidlich auftretenden Sorgen und Ängste der Eltern bei fehlendem Ergebnis nicht durch Warten auf weitere Diagnostik zu verlängern oder andererseits auch nicht die Einleitung einer adäquaten Therapie zu verzögern.

Hierzu ist nach unserer Erfahrung der Vorschlag des Textes, bei „nicht funktionierender“ Schweißtestdiagnostik eine NPD oder ICM durchzuführen, wiederum nicht schlüssig. Diesbezüglich widerspricht sich zudem der Text dieses Abschnittes („Außerdem liegen Standard Operating Procedures (SOPs) für NPD und ICM nicht für Kinder im Alter weniger Wochen vor.“). Neben der Schwierigkeit der Durchführbarkeit weisen wir auf die geringe Verfügbarkeit dieser Diagnostik in wenigen Zentren in Deutschland hin. Dies hat lange Anfahrtswege und immer wieder auch Wartezeiten zur Folge.

Wir schlagen vor, in Fällen von unzureichender Schweißproduktion entweder die Ergebnisse der bereits vorliegenden DNA-Mutationsdiagnostik in den klinischen Prozess mit einzubeziehen oder eine DNA-Mutationsdiagnostik zusätzlich vorzunehmen. Liegen zwei typischerweise krankheitsverursachende Mutationen auf unterschiedlichen Chromosomen vor, kann man u. E. auf NPD oder ICM verzichten, eine Mukoviszidose-spezifische Therapie einleiten und den Schweißtest nach einigen Wochen wiederholen, dann mit erheblich besserer Chance auf eine ausreichende Schweißproduktion. Die Einbeziehung der DNA-Mutationsanalyse entspricht dabei dem Vorgehen in der Schweiz bei nicht möglicher Schweißtestdiagnostik (6).

Der Text und die Grafik mit Darstellung des Algorithmus sollte aus den oben genannten Gründen überarbeitet werden.

Wir schlagen außerdem vor, im Text oder im Algorithmus eine Bestimmung der Stuhlelastase bei den Kindern zu empfehlen, die zur Bestätigungsdiagnostik überwiesen werden. Der Nachweis einer Pankreasinsuffizienz bei einem jungen Säugling macht eine Mukoviszidose zusätzlich wahrscheinlich, da es im Kindesalter nur wenige andere, zudem sehr seltene, Erkrankungen gibt, die zur Pankreasinsuffizienz führen (Shwachman-Syndrom; Johansen-Blizzard-Syndrom). Darüber hinaus hat der Nachweis einer Pankreasinsuffizienz therapeutische Konsequenzen, da eine Enzymsubstitution eingeleitet werden sollte, um ein normales Gedeihen der Kinder sicherzustellen.

Für den Vorstand der GPGE

Dr. Martin Claßen  
2. Vorsitzender

Geschäftsstelle der Gesellschaft für  
Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V.  
Chausseestraße 128-129  
D-10115 Berlin  
Telefon: +49(0)30 - 27 58 23 45  
Fax: +49(0)3222 - 24 55 839  
Mobil: +49(0)151 - 51 60 99 09  
E-Mail: [info@gpge.de](mailto:info@gpge.de)  
Homepage: [www.gpge.de](http://www.gpge.de)

**Literatur:**

1. Collins MN, Brawley CB, McCracken CE, Shankar PR, Schechter MS, Rogers BB. Risk factors for quantity not sufficient sweat collection in infants 3 months or younger. *Am J Clin Pathol.* 2014 Jul;142(1):72-5
2. Eng W, LeGrys VA, Schechter MS, Laughon MM, Barker PM. Sweat-testing in preterm and full-term infants less than 6 weeks of age. *Pediatr Pulmonol.* 2005 Jul;40(1):64-7.
3. Kleyn M, Korzeniewski S, Grigorescu V, Young W, Homnick D, Goldstein-Filbrun A, Schuen J, Nasr S. Predictors of insufficient sweat production during confirmatory testing for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011 Jan;46(1):23-30
4. Laguna TA, Lin N, Wang Q, Holme B, McNamara J, Regelman WE. Comparison of quantitative sweat chloride methods after positive newborn screen for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2012 Aug;47(8):736-42
5. Legrys VA1, McColley SA, Li Z, Farrell PM. The need for quality improvement in sweat testing infants after newborn screening for cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2010 Dec;157(6):1035-7.
6. Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Baumgartner M, Torresani T, Barben J; Swiss CF Screening Task Force. One-year evaluation of a neonatal screening program for cystic fibrosis in Switzerland. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 May;110(20):356-63.





Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Methodenbewertung“  
Dr. Sybill Thomas  
PF 120606  
10596 Berlin

**Per Mail an: mukoviszidose@g-ba.de**

**Stellungnahmeverfahren zu den Richtlinien über die Früherkennung von  
Krankheiten bei Kindern (Kinderrichtlinien):  
hier Screening auf Mukoviszidose**

**Der Präsident**  
Prof. Dr. Norbert Wagner

**Geschäftsstelle**  
Chausseestr. 128/129  
10115 Berlin  
Tel. +49 30 3087779-0  
Fax: +49 30 3087779-99  
info@dgkj.de | www.dgkj.de

**Hausadresse:**  
Universitätsklinikum Aachen  
Klinik für Kinder- und  
Jugendmedizin  
Pauwelsstr. 30  
52074 Aachen  
Tel. +49 241 80-88700  
Fax: +49 241 80-82492  
n.wagner@dgkj.de

Aachen/Heidelb., 22.07.2014

Sehr geehrte Frau Dr. Thomas,  
sehr geehrte Damen und Herren,

die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. möchte sich zunächst für die Möglichkeit bedanken, zum Beschlussentwurf des gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der **Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)** Stellung zu nehmen.

Unsere Gesellschaft begrüßt ausdrücklich die Entscheidung, das Neugeborenencreening auch auf die Früherkennung der Mukoviszidose auszuweiten. Unserer Ansicht nach ist die wissenschaftliche Evidenz für den Nutzen des Screenings auf Mukoviszidose als gesichert anzusehen. Damit ist der geplante Beschluss ein wichtiger Schritt zur Vervollständigung des Neugeborenencreenings. Das neue Angebot wird es den Eltern ermöglichen, diese schwere Erkrankung bei ihrem Kind frühzeitig zu erfahren, um diesem dann die notwendige medizinische Hilfe zuteilwerden zu lassen.

Dennoch sehen wir bei einigen Punkten noch die Möglichkeit zur Verbesserung, damit das Screening auf Mukoviszidose erfolgreich eingeführt werden kann.

1. Die Elterninformation für das Screening auf Mukoviszidose sollte besser verständlich formuliert werden. Sie scheint zum Teil inhaltlich kompliziert und wird viele der Eltern überfordern.
  - a. Formulierungen wie „positives und negatives Reihenuntersuchungsergebnis“ sind medizinischen Laien kaum verständlich. Diese Begriffe sollten deshalb besser durch „Normalbefund“ und „kontrollbedürftigen“ oder „auffälligen Befund“ ersetzt werden.
  - b. Im Weiteren sollte statt „Bestätigungsdiagnostik“ „weitere“ oder „endgültige Befundabklärung“ verwendet werden, da das Kind ja auch gesund sein kann.

- c. Wenn zudem auf den Schweißtest Bezug genommen wird, sollte statt „der Schweißtest belastet Ihr Kind nicht“ lieber geschrieben werden, dass dieser nicht „schadet“, denn einige Eltern werden die Durchführung des Schweißtests bei ihrem Kind durchaus als Belastung für dieses empfinden.

2. *Zu §4 Aufklärung und Einwilligung:*

Die DGKJ gibt zu bedenken, dass die Formulierung in §4 Abs.2 des Entwurfs, dass die Screening-Untersuchung auf Mukoviszidose nur bis zu einem Alter von 4 Wochen durchgeführt werden kann, fehlinterpretiert werden könnte, indem sie auf das gesamte Neugeborenencreening angewendet wird. Wir empfehlen deshalb, an dieser Stelle den Passus "im Unterschied zum etablierten Neugeborenenstoffwechselscreening" einzufügen. Der Grund hierfür ist, dass das Screening auf einige andere Erkrankungen aus dem etablierten Neugeborenencreening auch nach 4 Wochen durchaus noch sinnvoll ist. Leider zeigen unsere Erfahrungen, dass aus unterschiedlichsten Gründen bei einem kleinen, aber nicht unerheblichem Teil der Kinder zuvor kein Screening durchgeführt wurde (derzeit ca. 0,1% aller gescreenten Kinder, d.h. ca. 700 im Jahr).

3. *Zu §5 Untersuchungsmethode:*

Unsere Fachgesellschaft gibt außerdem zu bedenken, dass eine Aufnahme der derzeit im IRT/PAP/DNA-Protokoll verwendeten methodischen Grenzwerte direkt in den Text der Richtlinie nicht sinnvoll ist. Zwar ist es grundsätzlich richtig, eine Festlegung bzgl. der zu verwendenden Methoden zu treffen, allerdings ist Wissenschaft ständig im Fluss und möglicherweise werden Änderungen bzgl. der Grenzwerte irgendwann nötig. Aus diesem Grund sollte in der Richtlinie selbst eine allgemeine Formulierung verwendet werden und es könnte auf einen Anhang verwiesen werden, in dem die derzeit festgelegten und durch die Labore zukünftig zu nutzenden Grenzwerte veröffentlicht werden.

4. *Zu §6 Grundsätze des Screeningverfahrens:*

Auch die Formulierung aus §6: „... ist der Einsender zeitnah, spätestens innerhalb von 14 Kalendertagen ... zu informieren“ könnte irreführend sein. Hier würden wir eine Ergänzung wie folgt vorschlagen, um Missverständnissen vorzubeugen: „Ist jedoch der Screeningbefund im Stoffwechselscreening pathologisch, so ist der Einsender umgehend zu informieren, auch wenn das Ergebnis des CF-Screenings noch nicht vorliegt.“

5. *Zu §8 Probenentnahme und Probenbearbeitung:*

Um zu verhindern, dass Kinder, bei denen die Blutentnahme für das Neugeborenencreening durch eine Hebamme erfolgt, kein Stoffwechselscreening erhalten oder dass dies zu spät geschieht, schlagen wir vor, dass das Mukoviszidosescreening in diesem Fall nach Aufklärung durch den Kinderarzt aus der gleichen Blutprobe wie das Stoffwechselscreening durchgeführt werden kann, sobald die Einwilligung für das Mukoviszidose-Screening (oder eine Fax-Kopie dessen) im Labor eingegangen ist. Leider haben erfahrungsgemäß viele der Eltern, die für ihr Kind eine Entbindung durch die Hebamme außerhalb des Krankenhauses wünschen, mit einer zusätzlichen Blutabnahme ein Problem. Um eine solche zweite Blutentnahme zu vermeiden, würden sich die Eltern dann wahrscheinlich entweder gegen das Mukoviszidose-Screening oder aber gar gegen das etablierte Stoffwechselscreening entscheiden, letzteres wahrscheinlich um beides dann ggf. beim Kinderarzt nachzuholen. Dieses Szenario

sollte aber unbedingt vermieden werden, da es die Gefahr birgt, dass letztendlich gar kein oder ein für einige Stoffwechselkrankheiten zu spätes Screening durchgeführt wird.

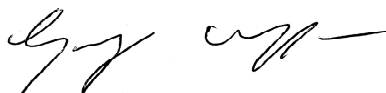
6. In diesem Zusammenhang wäre es auch wichtig festzulegen, dass die Dokumentation des Mukoviszidosescreenings im „Gelben Untersuchungsheft“ getrennt von der Dokumentation des Stoffwechselscreenings erfolgt.
7. Wünschenswert wäre aus Sicht unserer Gesellschaft zudem, auch die Richtlinie bezüglich der Regelung in Hinblick auf die Evaluation eines auffälligen Screeningergebnisses zu ergänzen. Zur Qualitätssicherung sollte unserer Ansicht nach sichergestellt werden, dass ein Kind mit auffälligem Screeningergebnis in einem „zertifizierten“ Mukoviszidose-Zentrum zur Konfirmationsdiagnostik vorgestellt wird. Nur so lässt sich unserer Ansicht nach, eine entsprechende Qualität bei der Diagnostik und Therapie dieser Kinder gewährleisten. In jedem Fall sollte aber auf die einschlägige AWMF-Leitlinie zur „Diagnose der Mukoviszidose“ einschließlich der Qualitätsanforderungen für die Durchführung des Schweißtests verwiesen werden.
8. Kritisch sehen wir zudem, dass in dem Richtlinien-Entwurf keine Handlungsanweisung für das Tracking gegeben wird. Auch eine mögliche Einbindung einer Hotline zur fachlich kompetenten Information der Eltern bei auffälligem Screeningergebnis und zur Unterstützung bei der Vereinbarung eines Termins zur Abklärung eines auffälligen Screeningergebnisses wäre unsererseits ein Vorschlag zur Qualitätsverbesserung.
9. Zudem wird auch nicht auf das Problem der Finanzierung des erhöhten Aufwands für die Aufklärung und das Tracking in dem Richtlinienentwurf eingegangen. Unserer Ansicht nach bedeutet Screening aber nicht nur, eine Erkrankung zu finden, sondern auch, die Erkrankung vor der Entscheidung für das Screening fachgerecht zu erläutern (Aufklärung) und im Nachhinein die Diagnose zu sichern und den Patienten einer Therapie zuzuführen (Tracking). Beide Elemente (Aufklärung und Tracking) sind untrennbare Bestandteile des Screening-Prozesses und müssen auch für das Screening auf Mukoviszidose gewährleistet sein!

Wir möchten uns noch einmal für die Möglichkeit zur Stellungnahme zu diesem wichtigen GBA Beschluss im Bereich der Früherkennung der Mukoviszidose bedanken und stehen für Rückfragen jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Norbert Wagner  
(DGKJ-Präsident)



Prof. Dr. Georg Hoffmann  
(Vorsitzender der DGKJ-  
Screeningkommission)

# Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin



**Präsident:** Prof. Dr. med. U. Gembruch, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn; **Vizepräsidentin:** Prof. Dr. med. E. Mildenerberger, Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz, Neonatologie; **1. Schriftführer:** Prof. Dr. med. F. Kainer, I. Frauenklinik der Ludwig-Maximilian-Universität, München; **2. Schriftführer:** Herr Prof. Dr. med. R. Schlößer, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, Neonatologie; **Schatzmeister:** Prof. Dr. med. R.F. Maier, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Marburg; **Vorstandsbeiräte:** Prof. med. R. Rossi, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin; Prof. Dr. med. K. Vetter, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin; Prof. Dr. M. Rüdiger, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin; Prof. Dr. med. H. Stepan, Universitätsklinikum Leipzig, Abteilung für Geburtsmedizin; Prof. Dr. med. E. Schleußner, Universitätsklinikum Jena, Abteilung Geburtshilfe; Dr. med. B. Ramsauer, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin  
**Ehrevorsitzende:** Prof. Dr. med. E. Saling, Gründungspräsident, Institut für Perinatale Medizin, Berlin; Prof. Dr. med. J.W. Dudenhausen, Charité, Campus Virchow Klinikum, Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung & veranlasste Leistungen  
Frau Dr. Sybill Thomas  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin

17.07.2014

nachrichtlich:

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften e.V.  
(AWMF)  
Geschäftsstelle  
Herrn Wolfgang Müller  
Ubiestraße 20  
40223 Düsseldorf

**Stellungnahme der DGPM zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)“.**

Sehr geehrte Frau Dr. Thomas,

haben Sie besten Dank für die Möglichkeit zur Stellungnahme zum „Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)“.

Zunächst einmal sind wir sowohl seitens der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) als auch der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) sehr froh, dass es in der Sache des CF-Screenings nach langen und intensiven Diskussionen nunmehr vorangeht, da die wissenschaftliche Evidenz für den Nutzen des Screenings nach unserer festen Überzeugung nunmehr als gesichert anzusehen ist. Dennoch sehen wir mit der Einführung des Screenings – wie hier vorgeschlagen – mit einer sequentiellen Untersuchung von immunreaktivem Trypsin (IRT), pankreasassoziiertem Protein (PAP) und der automatisch aus der gleichen Karte folgenden DNA-Untersuchung ein potentielles Problem und möchten daher in der Sequenz für die Aufklärung eine Modifikation vorschlagen.

Präsident: Prof. Dr. med. U. Gembruch, Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Fakultät, Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn, Tel.: 0228 28715942, Fax: 0228 28716088, Mail: [ulrich.gembbruch@ukb.uni-bonn.de](mailto:ulrich.gembbruch@ukb.uni-bonn.de)  
Vizepräsidentin: Prof. Dr. med. E. Mildenerberger, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz, Tel.: 06131 17 5893-7326, Mail: [eva.mildenerberger@unimedizin-mainz.de](mailto:eva.mildenerberger@unimedizin-mainz.de)  
Schatzmeister: Prof. Dr. R. Maier, Universitätsklinikum Marburg, Baldingerstraße, 35043 Marburg, Tel.: 06421 58 66229, Fax: 06421 58 68970, Mail: [rolf.maier@med.uni-marburg.de](mailto:rolf.maier@med.uni-marburg.de)

Wie im Text ausgeführt und aus den wissenschaftlichen Studien offenkundig geworden ist, wird bei einem sequentiellen IRT-/PAP-Screening nur bei einem von etwa 800 zu untersuchenden Kindern eine DNA-Untersuchung erforderlich werden. Auch wenn uns klar ist, dass das Neugeborenen-Screening bereits jetzt den Regularien des Gendiagnostikgesetzes unterliegt, erscheint es uns für die subjektive Wahrnehmung in der Information an die Eltern essentiell, dass mit dem jetzt einzuführenden CF-Screening bereits primär für alle Patienten eine unmittelbare DNA-Untersuchung möglich wird und darüber auch aufzuklären ist. Dieses birgt unseres Erachtens zwei Risiken:

1. Bei der in bestimmten Bevölkerungsteilen vorherrschenden Skepsis gegenüber DNA-Untersuchungen steht unseres Erachtens zu befürchten, dass einige Eltern gleich das gesamte Neugeborenen-Screening ablehnen werden. Da jedoch auch für die Kinder dieser Eltern das statistische Risiko in der Höhe von etwa 1 : 4.000 für das Vorliegen einer Hypothyreose und etwa 1 : 10.000 für das Vorliegen einer Phenylketonurie existiert, deren zu spätes Erkennen mit einer lebenslangen und nicht mehr korrigierbaren Intelligenzminderung bis hin zur schwersten Retardierung verknüpft ist, erscheint uns das Risiko, auch nur einen einzigen derartigen Patienten mit einer solchen Erkrankung wegen der primären DNA-Untersuchung für das CF-Screening zu spät zu diagnostizieren, als sehr erheblich.
2. Bei einer Aufklärungspflicht über auch die DNA-Untersuchung bei allen zu screenenden Neugeborenen müssen wir uns vor Augen halten, dass etwa 850 geburtshilfliche Kliniken in der Bundesrepublik existieren, aber nur etwa 360 Kinderkliniken. Selbst wenn man davon ausgeht, dass alle diese Kinderkliniken dort existieren, wo auch eine Geburtshilfe vorhanden ist, verbleiben noch etwa 400 geburtshilfliche Einrichtungen ohne angeschlossene Kinderklinik. Uns muss klar sein, dass bei allem guten Willen die Aufklärung durch Gynäkologen und Geburtshelfer zur DNA-gebundenen CF-Diagnostik fachfremd sein und die Kolleginnen und Kollegen überfordern würde.

Würde man, was wir vorschlagen möchten, die Aufklärung über die unmittelbare DNA-Untersuchung erst nach einem pathologischen IRT-/PAP-Screening vorsehen, wäre diese Aufklärung nur von einem von 800 Neugeborenen erforderlich. Diese könnte dann zielgerichtet durch Ärzte erfolgen, die in der Aufklärung für derartige Erkrankungen erfahren und mit der Sache vertraut sind. Dieses Auseinanderziehen von primärer Neugeborenen-Screening-Aufklärung, die natürlich unverändert beibehalten werden muss, und der spezifischen Aufklärung über die DNA-Untersuchung nach pathologischem IRT-/PAP-Test wäre also den betroffenen Eltern sehr viel leichter und plausibler zu vermitteln, da dann ja bereits ein pathologischer IRT-/PAP-Befund vorliegt.

Daher möchten wir dringend vorschlagen, die Sequenz der Aufklärung in der genannten Weise zu modifizieren.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. U. Gembruch  
Präsident der DGPM



Prof. Dr. R. Rossi  
Vorstandsmitglied der DGPM



**Der Präsident**

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin**

→ **Prof. Dr. Rolf F. Maier  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Marburg  
Baldingerstrasse  
35043 Marburg  
Telefon: +49 6421 58-66229  
Fax: +49 6421 58-68970  
Email: [rolf.maier@med.uni-marburg.de](mailto:rolf.maier@med.uni-marburg.de)**

**Datum: 23.07.2014**

Nachrichtlich: AWMF-Geschäftsstelle, Herrn Müller, Ubierstraße 20, 40223 Düsseldorf

**Beschlussentwurf des GBA zum Screening auf Mukovizidose  
Stellungnahme der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin**

Sehr geehrte Damen und Herren,

haben Sie besten Dank für die Möglichkeit zu einer Stellungnahme zum „*Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)*“.

Nach eingehender Diskussion und in Absprache mit den Screening-Beauftragten unserer Fachgesellschaft, Herrn Prof. Dr. Rainer Rossi, Berlin, und Frau Prof. Dr. Orsolya Genzel-Boroviczény, München, nimmt der Vorstand der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) folgendermaßen Stellung.

Zunächst begrüßt der Vorstand der GNPI den Umstand, dass es bezüglich CF-Screening nach langen und intensiven Diskussionen nunmehr vorangeht.

Allerdings sieht der Vorstand der GNPI ein Problem mit dem in dem Beschlussentwurf vorgesehenen Vorgehen, nämlich dass neben der Untersuchung von immunreaktivem Trypsin (IRT) und pankreasassoziiertem Protein (PAP) aus der gleichen Trockenblutkarte immer und automatisch eine DNA-Untersuchung erfolgen soll.

Wie aus wissenschaftlichen Studien offenkundig geworden und im Beschlusstext ausgeführt ist, wird bei einem IRT-/PAP-Screening nur bei einem von etwa 800 Kindern eine DNA-Untersuchung erforderlich werden. Auch wenn uns bewusst ist, dass das Neugeborenen-Screening bereits jetzt den Regularien des Gendiagnostikgesetzes unterliegt, erscheint es uns problematisch, dass mit dem jetzt vorgesehenen CF-Screening bereits primär für alle Neugeborenen eine DNA-Untersuchung vorgesehen ist, was eine entsprechende Aufklärung der Eltern zwingend erforderlich macht.

**Mitglieder des Vorstandes:**

Präsident:

Vizepräsidentin:

Schatzmeister:

Sekretär:

Pädiatrische Beirätin:

Pädiatrischer Beirat:

Pädiatrischer Beirat:

Vertreterin der Kinderkrankenschwestern:

Past-Präsident:

Vorstands-Assistenz:

Prof. Dr. R. F. Maier, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Marburg, Baldingerstraße, 35043 Marburg

Prof. Dr. U. Felderhoff-Müser, Klinik für Kinderheilkunde I, Universitätsklinikum Essen, Hufelandstraße 55, 45122 Essen

Dr. A. von der Wense, Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Altonaer Kinderkrankenhaus gGmbH, Bleickenallee 38, 22763 Hamburg

Dr. D. M. Olbertz, Klinikum Südstadt Rostock, Abteilung Neonatologie, Südring 81, 18059 Rostock

Prof. Dr. A. Berger, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien, Österreich

Prof. Dr. T. Nicolai, Univ.-Klinik München, Dr. von Haunersches Kinderspital, Lindwurmstraße 4, 30337 München

Prof. Dr. C. von Schnakenburg, Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinikum Esslingen GmbH, Hirschlandstraße 97, 73730 Esslingen

A. Völkner, Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena, Kochstr. 2, 07743 Jena

Prof. Dr. E. Herting, Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin, UK S-H, Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

Prof. Dr. C. Peter, Klinik für Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Dieses Vorgehen birgt unseres Erachtens zwei Risiken:

1. Angesichts der bei vielen Menschen bestehenden Skepsis gegenüber DNA-Untersuchungen steht unseres Erachtens zu befürchten, dass nicht wenige Eltern das gesamte Neugeborenen-Screening ablehnen werden, wenn sie einer DNA-Untersuchung zustimmen sollen. Jedoch besteht auch für die Kinder dieser Eltern ein statistisches Risiko von etwa 1 : 4.000 für das Vorliegen einer Hypothyreose und etwa 1 : 10.000 für das Vorliegen einer Phenylketonurie. Da ein zu spätes Erkennen dieser Krankheiten mit einer lebenslangen und nicht mehr korrigierbaren Intelligenzminderung bis hin zur schwersten Behinderung verknüpft ist, erscheint uns das Risiko, auch nur einen einzigen Patienten mit einer solchen Erkrankung wegen der primären DNA-Untersuchung für das CF-Screening zu spät zu erkennen, als sehr relevant.
2. Bei einer Aufklärungspflicht über die DNA-Untersuchung bei allen Neugeborenen ist zu berücksichtigen, dass in der Bundesrepublik Deutschland etwa 800 geburtshilfliche Abteilungen existieren, aber nur etwa 300 Kinderkliniken. Selbst wenn man davon ausgeht, dass alle diese Kinderkliniken dort existieren, wo auch eine Geburtshilfe vorhanden ist, verbleiben noch etwa 500 geburtshilfliche Einrichtungen ohne angeschlossene Kinderklinik. Bei allem guten Willen wird die Aufklärung zur DNA-gebundenen CF-Diagnostik durch Frauenärzte fachfremd sein und viele Kolleginnen und Kollegen überfordern.

Wir schlagen deshalb vor, die DNA-Untersuchung erst nach einem pathologischen IRT-/PAP-Screening vorzunehmen. Dann wäre eine Aufklärung der Eltern zur DNA-Untersuchung nur bei einem von 800 Neugeborenen erforderlich. Diese könnte dann zielgerichtet durch Ärztinnen und Ärzte erfolgen, die mit dieser Erkrankung vertraut und erfahren sind. Bei einer derartigen Trennung von primärer Aufklärung zum Neugeborenen-Screening, die natürlich unverändert beibehalten werden muss, und der spezifischen Aufklärung über die DNA-Untersuchung nach pathologischem IRT-/PAP-Test wäre den Eltern ein DNA-Test sehr viel leichter zu vermitteln, da dann ja bereits ein pathologischer IRT-/PAP-Befund vorläge.

Daher möchten wir dringend vorschlagen, die sequentielle Abfolge des CF-Screenings und damit auch der Aufklärung in der genannten Weise zu modifizieren.

Für Rückfragen stehen wir gerne zur Verfügung.

Für den Vorstand der GNPI



Prof. Dr. med. Rolf F. Maier

Präsident der Gesellschaft für Neonatologie  
und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)



## **Stellungnahme der Bundesärztekammer**

gem. § 91 Abs. 5 SGB V über eine  
Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei  
Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien):  
Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)

Berlin, 24.07.2014



Die Bundesärztekammer wurde mit Schreiben vom 26.06.2014 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) aufgefordert, eine Stellungnahme gem. § 91 Abs. 5 SGB V über eine Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) bzgl. Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose) - abzugeben.

Dem Beschlussentwurf ist zu entnehmen, dass der G-BA ein dreistufiges Screening auf Mukoviszidose für Neugeborene einführen möchte. Mit einem Screening soll laut tragenden Gründen der Diagnosezeitpunkt einer Mukoviszidose vorverlegt werden, damit möglichst früh mit einer Therapie begonnen werden könne. Gleichzeitig wird festgestellt, dass es eine kausale Therapie für Mukoviszidose derzeit nicht gäbe.

Bezüglich einer Abwägung von Nutzen und Schaden eines solchen Screenings wird in den tragenden Gründen konstatiert, dass *„die Evidenzlage für eine Nutzenbewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose trotz des Vorliegens randomisiert-kontrollierter Screeningstudien mit einer Beobachtungszeit von max. 16 Jahren nicht befriedigend“* sei. Es könne keine belastbare Aussage darüber abgeleitet werden, ob ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose die Mortalität beeinflusse.

Ähnliches gelte für Aussagen zum Schadenspotential des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose; anhand der ausgewerteten Studien gäbe es keine eindeutigen Belege für einen Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose.

Für die Durchführung des Screenings wäre die Ärztin oder der Arzt, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat, verantwortlich. Da die vorgesehene Testmethodik auch genetische Untersuchungen einschließt, würde das Screening auf Mukoviszidose den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) unterliegen. Daraus resultieren u. a. umfassende Aufklärungspflichten für die die Geburt eines Kindes betreuenden Ärztinnen und Ärzte.

#### **Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:**

Die Bundesärztekammer begrüßt, dass der G-BA einen Maßnahmenentwurf konsentieren konnte, welcher das Ziel hat, die medizinisch anspruchsvolle Versorgung von Mukoviszidose-Patienten zu verbessern.

Die Bundesärztekammer hält es grundsätzlich für geboten, auch für die Einführung von Früherkennungsmaßnahmen und Screeningprogrammen hohe Maßstäbe an die wissenschaftliche Evidenz zu stellen und dabei besonderes Augenmerk auf potentielle Risiken zu richten, da zumindest bevölkerungsbezogene Screeningprogramme und die darin durchgeführten und ausgelösten Maßnahmen naturgemäß überwiegend nicht erkrankte Personen betreffen (je nach Prävalenz der Zielkrankheit in der Screeningpopulation).

Vor diesem Hintergrund hatte sich die Bundesärztekammer erst kürzlich zu den auch hier in Rede stehenden Kinder-Richtlinien bei der Frage der Einführung eines augenärztlichen Sehscreenings bei Vorschulkindern dahingehend positioniert, die - primär mit einer unsicheren Studienlage zum Nutzen des Screenings begründete - Entscheidung des G-BA auf Nichteinführung eines solchen Screenings als nachvollziehbar einzustufen (siehe die Stellungnahme vom 30.06.2014). Die Bundesärztekammer weist darauf hin, dass in dem vorliegenden Beschlussentwurf eine ebenfalls explizit als unbefriedigend ausgewiesene Studienlage nun zu einer entgegengesetzten Entscheidung des G-BA führen soll.

Das Fehlen einer kausalen Therapie, die relative Seltenheit der Erkrankung, der damit einhergehende geringe positive Prädiktionswert der verwendeten Tests sowie der Aufwand für diese Tests sind nur einige Faktoren, die für die Einführung eines populationsbezogenen Screenings auf Mukoviszidose berücksichtigt werden müssen. Die Seltenheit einer Erkrankung und begrenzte therapeutische Optionen schließen andererseits ein Screening nicht grundsätzlich aus, dies ist angesichts der Einführung des Erweiterten Neugeborenen-Screenings durch den G-BA einerseits und erweiterter Interpretationen der klassischen WHO-Screening-Kriterien nach Wilson und Junger aus den 1960er Jahren deutlich geworden.

Für ein Screening auf Mukoviszidose ergeben sich laut eigener Einschätzung des G-BA allerdings lediglich „Hinweise“ auf „Vorteile“ (für die körperliche Entwicklung der Kinder), wobei die klinische Relevanz dieser Vorteile als z. T. „unklar“ charakterisiert wird. Auch das nicht nur in den tragenden Gründen, sondern auch in den vorgesehenen Elterninformationen vorgetragene Schlüsselargument zugunsten des Screenings, wonach Lebensqualität und Lebenserwartung der Kinder verbessert würden (in den tragenden Gründen wird die Aussage zur Lebenserwartung in Abweichung von der Elterninformation einschränkend mit „ggf.“ versehen), kann laut tragenden Gründen nicht erkennbar durch gesicherte Erkenntnisse gestützt werden. Diese Bewertung des G-BA ist nicht deckungsgleich mit den überwiegenden Einschätzungen hochspezialisierter Mukoviszidose-Zentren im In- und Ausland, die den Nutzen eines Mukoviszidose-Screenings als belegt erklären. Mit seiner klaren Entscheidung zugunsten der Einführung eines Screenings folgt der G-BA offenbar eher diesen Einschätzungen.

Angesichts der hohen Krankheitslast einer Mukoviszidose und den äußerst komplexen Abwägungen eines populationsbezogenen Screenings wäre die wissenschaftliche Unterstützung des G-BA durch das IQWiG eine Option gewesen. Warum diese nicht genutzt wurde, während es bei anderen Fragestellungen eher die Regel ist (siehe z. B. die erwähnte Überlegung der Einführung eines augenärztlichen Sehscreenings in die Kinder-Richtlinien), ist der Bundesärztekammer nicht bekannt.

Ausgehend von dem Konsens zur Einführung des Screenings im G-BA möchte die Bundesärztekammer im folgenden noch einige Hinweise zu Formulierungen in der Anlage 2a und den tragenden Gründen geben, die mit Blick auf eine möglichst reibungslose Integration des Screenings in den Versorgungsalltag einerseits und mit Blick auf eine bessere Verständlichkeit der Regelungen andererseits möglicherweise noch verbessert werden könnten.

Soll das Screening erfolgreich sein, erscheint eine gute Zusammenarbeit der verschiedenen Versorgungseinrichtungen unabdingbar. Dass wesentliche Elemente der Versorgung von Mukoviszidose-Patienten in hochspezialisierten Zentren stattfinden, der Regelungsbereich der Richtlinie sich aber zunächst lediglich auf die allgemeine Früherkennungsuntersuchungen von Kindern bezieht, ist ohne Zweifel eine Herausforderung für die Richtliniengestaltung. Allgemein ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass sich die tragenden Gründe teilweise exkursartig mit Versorgungsleistungen beschäftigen, die außerhalb der Festlegungen in Anlage 2a liegen. Viele Hinweise in den tragenden Gründen betreffen die auf Mukoviszidose-Behandlung spezialisierten Zentren, die aber nicht unmittelbar Adressaten der Kinder-Richtlinie sind.

Die folgenden Hinweise betreffen einzelne Paragraphen der Anlage 2a sowie die zugeordneten Ausführungen in den tragenden Gründen:

- zu § 1 Allgemeines

Es sollten Art und Ausmaß der „*unverzöglichen Therapieeinleitung*“, die durch das Screening und die daraus resultierende zeitliche Vorverlagerung der Diagnosestellung ermöglicht werden soll, in den tragenden Gründen erläutert werden, um die Intention des Screenings zu verdeutlichen. Dazu würde auch ein Hinweis gehören, wann üblicherweise eine Mukoviszidose anhand von Symptomen, d. h. ohne Screening, diagnostiziert wird.

- zu § 5 Untersuchungsmethode

Die Informationen zu grundlegenden Eigenschaften der Tests sind dürftig. So werden keine konkreten Angaben zu Sensitivität und Spezifität genannt, weder für die einzelnen Teststufen noch für das Gesamtverfahren. Diese Angaben wären aber zur Beurteilung des Aufwand-Nutzen-Verhältnisses, zum Schadenspotenzial der Tests durch falschnegative und falschpositive Ergebnisse und des Aufwands durch nachgelagerte Bestätigungstests essenziell. Dass der positive Prädiktionswert des dreistufigen Testverfahrens bei lediglich 20 % liegt (was maßgeblich der geringen Prävalenz der Mukoviszidose geschuldet ist), ist ausschließlich der Elterninformation zu entnehmen („*Nur 1 von 5 Kindern mit einem positiven Reihenuntersuchungsergebnis hat tatsächlich Mukoviszidose.*“)

Eine wichtige (und im Beschlussentwurf fehlende) Information zur Beurteilung des gewählten Konstrukts eines dreistufigen Screenings wäre etwa auch, wie hoch der Anteil der erkrankten Kinder ist, die nicht identifiziert werden (Falschnegative), da durch die sequenzielle Kombination dreier Testverfahren eine Absenkung der Nettosensitivität inhärent ist. In diesem Zusammenhang sollte die Aussage in den tragenden Gründen „*Die Kombination mit einem weiteren Test (zweiter IRT, DNA-Mutationsanalyse) erhöhte die Sensitivität und den positiven prädiktiven Wert deutlich*“ überprüft werden. Sequenzielles Testen erhöht nicht die Sensitivität, sondern die Spezifität. Die Verminderung der Anzahl der Falschpositiven wird mit einem Verlust der Sensitivität erkaufte. Umgekehrt würde es sich bei einem simultanen (parallelen) Testen verhalten; das in § 5 als Untersuchungsmethode beschriebene Verfahren ist aber als sequenzielles Screening erkennbar.

- zu § 6 Grundsätze des Screening-Verfahrens

Präziserungsbedürftig innerhalb des Verfahrens erscheint die Rolle der Konfirmationsdiagnostik. Laut § 5 erstreckt sich das Screening auf ein dreistufiges Verfahren (zwei Stufen mittels konventionellen Laboruntersuchungsverfahren und eine dritte Stufe mittels molekulargenetischer Untersuchung). Die notwendige Abklärung eines positiven Screenings durch einen Bestätigungstest (i. d. R. Schweißtest), der weder durch den Einsender [die Ärztin oder der Arzt, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat] noch durch „*das Labor*“, sondern in der „*Mukoviszidose spezialisierten Einrichtung*“ durchgeführt wird, liegt außerhalb des Screenings, wobei der Einsender laut § 6 die Pflicht hat, die Abklärungsuntersuchung „*zu ermöglichen*“. Näheres zur Konfirmationsdiagnostik ist in der Richtlinie bzw. Anlage 2a nicht geregelt, wohl aber in den tragenden Gründen, so dass sich die Frage stellt, an wen sich die Ausführungen in den tragenden Gründen richten und welche Verbindlichkeit sie entfalten, etwa durch Verweis auf eine S2-Konsensus-Leitlinie der AWMF oder auf die Einhaltung „*internationaler Standards*“ bei der Durchführung des Schweißtests. Unklar ist auch, wer die lediglich in den tragenden Gründen formulierte Pflicht wahrzunehmen hat, „*die Personensorgeberechtigten darüber aufzuklären, welche Bedeutung die Höhe des Chloridwerts für die Diagnosestellung hat.*“

- zu § 9 Befundübermittlung

Mit Blick auf die Umsetzung der Richtlinienvorgaben im Versorgungsalltag erscheint das vorgesehene Vorgehen im Falle positiver Screening-Ergebnisse noch mit Unsicherheiten behaftet zu sein. Laut § 9 „*soll der Einsender [die Ärztin oder der Arzt, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat] Mukoviszidose spezialisierte Einrichtungen in erreichbarer Nähe benennen.*“ Auf welcher Informationsgrundlage der Einsender derartige Einrichtungen identifizieren und empfehlen soll, bleibt ebenso unklar wie die Frage, was unter „erreichbarer Nähe“ zu verstehen ist. Der in den tragenden Gründen beispielhaft genannte Internet-Link auf die Seite des Mukoviszidose e.V. kann hier lediglich eine Hilfestellung sein, passt aber nicht zum verbindlichen Charakter der Richtlinie. Zudem ergibt sich ein Bruch in der Verbindlichkeit dieser (Soll-)Regelung im Vergleich zu den tragenden Gründen: In den tragenden Gründen wird lediglich „*empfohlen*“, dass die Abklärung eines positiven Screenings in solchen Einrichtungen erfolgen soll. Zudem fällt auf, dass hierfür nur „*davon ausgegangen*“ wird, dass genügend dieser Einrichtungen zur Verfügung stünden. Diese Formulierung kann so interpretiert werden, dass es für den G-BA eigentlich noch ungewiss ist, ob seine im Mukoviszidose-Screening angelegte Versorgungskette überhaupt bundesweit sicherzustellen ist, was eigentlich Grundvoraussetzung für die Einführung des Screenings sein sollte.

- zu § 13 Dokumentation

In § 13 erscheint die unter Abs. 2 geforderte Einhaltung der jeweils gültigen Datenschutzbestimmungen inhaltlich ohne weiteres nachvollziehbar, der Datenschutz muss aber aufgrund der einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen ohnehin gewährleistet werden. Nicht unmittelbar nachvollziehbar, insbesondere unter der Überschrift „*Dokumentation*“, ist hingegen die in Abs. 3 festgelegte Auflage der Vernichtung von Restblutproben spätestens nach drei Monaten; hier sollte in den tragenden Gründen eine Erläuterung erfolgen.

- zu § 14 Evaluation

Der in § 14 verwendete Begriff der „*Evaluation*“ ist unangemessen. Als Ziel dieser „*Evaluation*“ wird die Prüfung des Erfolges des Screenings auf Mukoviszidose angegeben. Die „*Evaluation*“ besteht aber lediglich aus einer jährlichen Berichterstattung über die Anzahl der und den Umgang mit den untersuchten Proben in den Laboratorien. Aussagen über den Erfolg des Screenings sind hiermit in keiner Weise möglich, hierzu wären ganz andere Informationen notwendig, etwa die Anzahl falschpositiver und falschnegativer Screening-Ergebnisse, die Teilnehmerate, die Anzahl der einer vorverlegten Therapie zugeführten Kinder, die Morbiditäts- und Mortalitätsentwicklung dieser Kinder etc. Es ist angesichts der geplanten bundesweiten Einführung eines neuen bevölkerungsbezogenen Screenings nicht nachvollziehbar, dass in der Richtlinie bzw. der Anlage 2a eine echte Evaluation nicht vorgesehen ist.

- zu Anlage 2b Informationen für die Eltern (Personensorgeberechtigte)

Das Neugeborenen-Screening soll explizit der frühen Identifikation von Patienten mit Mukoviszidose dienen. Das Screening hat nicht das Ziel, heterozygote Kinder (Anlageträger,

carrier) zu identifizieren. Wenn im Screening eine Heterozygotie für sicher oder sehr wahrscheinlich gehalten wird, dann wird dieser Befund den Eltern, im Sinne des Rechtes auf Nichtwissen des Kindes, nicht mitgeteilt.

Wenn bei dem Kind eine Mukoviszidose diagnostiziert worden ist, werden die Eltern, die in der Regel heterozygot für Mutationen im CFTR-Gen sind, jedoch nicht darauf hingewiesen, dass für ihre eventuellen weiteren Kinder jeweils ein Risiko von 25% besteht, wieder von Mukoviszidose betroffen zu sein. In dem Informationsschreiben an die Eltern wird bei einem positiven Ergebnis eine genetische Beratung lediglich angeboten, damit sie sich „*ausführlich über die Bedeutung des Ergebnisses informieren können*“. In einer genetischen Beratung würden die Eltern zwar auf das Wiederholungsrisiko bei weiteren Kindern hingewiesen werden. Die Formulierung im Informationsschreiben ist aber so allgemein, dass viele Eltern die Tatsache des Wiederholungsrisikos nicht erahnen werden. Laut § 9 Abs. 1 GenDG sind die betroffene Person (in diesem Fall die Eltern für ihr Kind) über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Dazu sollte auch die Aufklärung über das Erkrankungsrisiko für Geschwister eines Mukoviszidose-Patienten gehören.

Der entsprechende Satz unter Nr. 6 der Elterninformation sollte daher wie folgt erweitert werden:

*„Bei einem positiven Reihenuntersuchungsergebnis wird Ihnen eine genetische Beratung angeboten, damit Sie sich ausführlich über die Bedeutung dieses Ergebnisses für Ihr Kind, über das Erkrankungsrisiko für Ihre eventuellen weiteren Kinder sowie über dessen Vermeidung informieren können.“*

Berlin, 24.07.2014



Dr. rer. nat. Ulrich Zorn, MPH  
Leiter Dezernat 3 - Qualitätsmanagement,  
Qualitätssicherung und Patientensicherheit



Die Bundesbeauftragte  
für den Datenschutz und  
die Informationsfreiheit

POSTANSCHRIFT Die Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit,  
Postfach 1468, 53004 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

HAUSANSCHRIFT Husarenstraße 30, 53117 Bonn  
VERBINDUNGSBÜRO Friedrichstraße 50, 10117 Berlin

TELEFON (0228) 997799-312

TELEFAX (0228) 997799-550

E-MAIL ref3@bfdi.bund.de

BEARBEITET VON Alexander Wierichs

INTERNET www.datenschutz.bund.de

DATUM Bonn, 24.07.2014

GESCHÄFTSZ. III-315/072#0729

Bitte geben Sie das vorstehende Geschäftszeichen bei  
allen Antwortschreiben unbedingt an.

BETREFF **Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur  
Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Screening auf Mukoviszidose  
(Zystische Fibrose)**

BEZUG Ihre Schreiben vom 26. Juni 2014 (Tho/TGR) und vom 10. Juli 2014 (Tho)  
Mein Schreiben vom 4. Juli 2014 (III-315/072#0729)

Sehr geehrte Damen und Herren,

für die Gelegenheit zur Stellungnahme nach § 91 Absatz 5a SGB V zu dem im Be-  
treff benannten Beschlussentwurf danke ich.

Für die Regelung, die erforderliche Einwilligung „ist mit der Unterschrift zumindest  
eines Personensorgeberechtigten zu dokumentieren“ (Anlage 2a, I. § 4 Absatz 4  
Satz 3 und Anlage 2b am Ende „Unterschrift ...“), wird auf der Grundlage von  
§ 1629 BGB (Anlage 2a I. § 1 Absatz 1 Satz 2 und Bundestags-Drucksache  
16/10532, Seite 31) auch für den Regelfall der gemeinschaftlichen Vertretung nach  
§ 1629 Absatz 1 Satz 2 erster Halbsatz BGB davon ausgegangen, dass nach Beur-  
teilung des Gemeinsamen Bundesausschusses eine rechtswirksame Einwilligung  
auch bei Unterschrift nur eines Personensorgeberechtigten vorliegt (dazu B. Hamdan  
in: jurisPK-BGB, 6. Aufl. 2012. § 1629 BGB, Rn 35 unter Bezugnahme auf BGH v.  
15.02.2000 – VI ZR 48/99 juris Rn 10 sowie MüKoBGB/Huber BGB § 1629 Rn 35);



SEITE 2 VON 2

dies gilt dann ebenfalls für die entsprechenden Regelungen in den weiteren Anlagen zu den Kinder-Richtlinien (z. B. Anlage 2 I. § 4 Absatz 3 Satz 4).

Ein Verzicht auf die Mitteilung einer sogenannten Anlagenträgerschaft ist fachlich-medizinisch zu beurteilen; dazu kann von hier keine Stellungnahme abgegeben werden.

Redaktionell wird gebeten, einheitlich den Begriff „Einwilligung“ zu verwenden (siehe „Einverständnis“ in Anlage 2b, 7. Satz 5 und Satz 9).

Auf Ihre Ausführungen zu den Rahmenbedingungen des Stellungnahmeverfahren nach § 91 Absatz 5a SGB V wird an anderer Stelle eingegangen.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

  
Wierichs

## **Schriftliche Stellungnahme zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

bezüglich des o.a. Beratungsverfahrens werden seitens des VDGH folgende Punkte und Überlegungen vorgetragen:

Wir schlagen vor, die neue Anlage 4a des Entwurfes wie folgt abzuändern:

1. Ergänzung der Tabelle in Anlage 4a um die Relative Häufigkeit der Mutationen gemäß der Tabelle Mutationsanalyse („Tragende Gründe“, S. 8).
2. Ergänzende Klarstellung und Erläuterung zur Tabelle in Anlage 4a : Es ist ein genetisches Testverfahren zu wählen, das geeignet ist, gemäß der in der obigen Tabelle aufgeführten Relativen Häufigkeit mindestens 90% der für die hiesige Bevölkerung typischen Mutationen abzudecken.
3. Zusätzliche Ergänzung und Erläuterung zur Tabelle in Anlage 4a:  
Eventuelle zusätzlich detektierte Mutationen, die über die obige Auflistung hinausgehen, bleiben im Neugeborenencreening unberücksichtigt und führen nicht zu einem positiven Befund.  
*oder alternativ:*  
Eventuelle zusätzlich detektierte Mutationen, die über die obige Auflistung hinausgehen, werden ebenfalls im Neugeborenencreening berücksichtigt und führen zu einem positiven Befund.

### **Begründung:**

Zu 1.)

Die vom G-BA aus einer Abfrage beim deutschen CF-Register (Projekt Qualitätssicherung) 2012 erstellte Aufstellung der häufigsten Mutationen im CFTR (Tabelle zur Mutationsanalyse, „Tragende Gründe“, S. 8) ist nicht identisch mit der Mutationshäufigkeit im Berichtsband 2012 des Projektes „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ (\*) hinsichtlich der aufgelisteten Mutationen und deren Häufigkeit. Demnach besteht aus unserer Sicht hinsichtlich der Mutationshäufigkeit in Deutschland offensichtlich noch kein Konsens. Daher ist die getroffene Festlegung auf die im Beschlussentwurf aufgelisteten Mutationen nicht unmittelbar nachvollziehbar und sollte einer erneuten Überprüfung unterzogen werden.



Zu 2.) und 3.)

Darüber hinaus sind, wie der G-BA auf Seite 10 der „Tragenden Gründe“ selbst erwähnt, derzeit in Deutschland Testkits mit verschiedenen Mutationskombinationen kommerziell erhältlich. Diese beinhalten 20-30 Mutationen und decken über 90% der für die hiesige Bevölkerung typischen Mutationen ab. Keines der uns bekannten und in der Praxis üblicherweise verwendeten Verfahren deckt jedoch alle 31 der in Anlage 4a aufgelisteten Mutationen ab.

Für die Neugeborenen-Screening-Labors bedeutet es einen erheblichen Aufwand an Zeit und Kosten, wenn für die verbliebenen, nicht abgedeckten Mutationen zusätzliche Verfahren entwickelt und etabliert werden müssen. Ein noch deutlich höherer Aufwand würde aber entstehen, wenn Testverfahren entwickelt und etabliert werden müssten, die alle aufgelisteten 31 Mutationen und insbesondere nur diese detektieren sollen.

Wie bereits im „Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose“ (4., ergänzte Fassung, S. 14) erwähnt wird, sind die Verteilung und Häufigkeit der Mutationen populationsspezifisch. Derzeit verfügbare kommerzielle Testverfahren tragen diesem Rechnung und sind somit international einsetzbar.

Daher können sie üblicherweise mehr Mutationen detektieren, als in der Tabelle der Anlage 4a aufgelistet sind. Gemäß dem vorliegenden Beschlussentwurf ist jedoch unklar, wie mit diesen zusätzlichen Befunden zu verfahren ist und wie der mögliche Widerspruch zum Gendiagnostikgesetz zu regeln ist. Aufgrund der populationsspezifischen, unterschiedlichen Verteilung der Mutationen sollte diese Problematik in der Richtlinie geklärt werden.

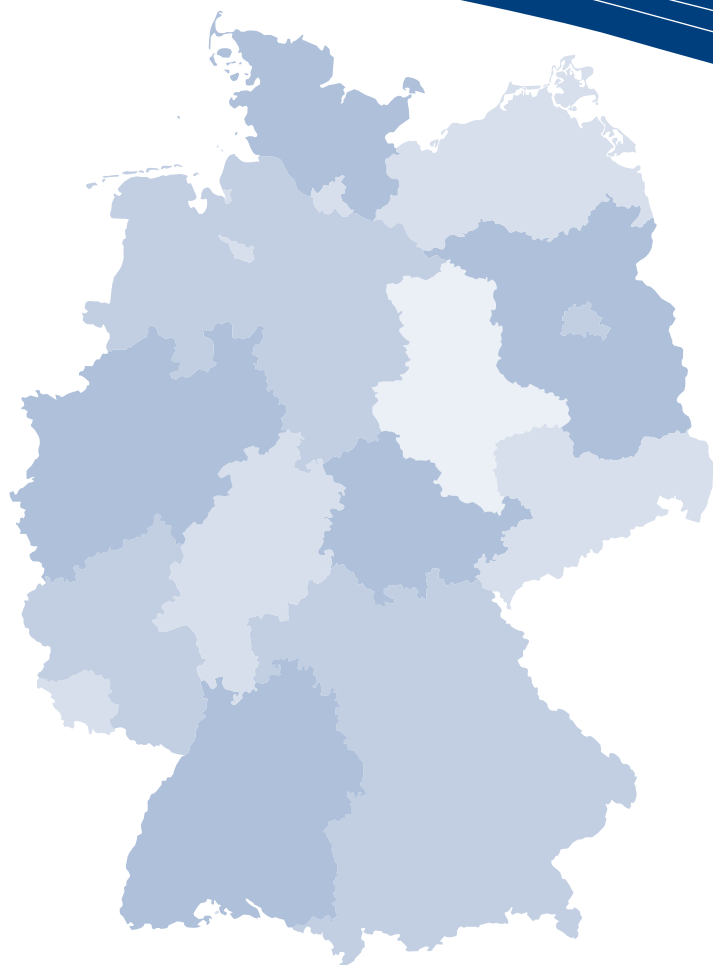
Berlin, 24.07.2014

VDGH e.V.

Berichtsband

# Qualitätssicherung

Mukoviszidose 2012



Berichtsband  
B. Sens, M. Stern (Hrsg.)



Zentrum für  
Qualität und Management  
im Gesundheitswesen



**MUKOVISZIDOSE**<sub>ev</sub>



**Berichtsband**

**QUALITÄTSSICHERUNG MUKOVISZIDOSE 2012**

**Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und Mukoviszidose e.V. und Mukoviszidose Institut gemeinnützige Gesellschaft für Forschung und Therapieentwicklung mbH (Hrsg.)**

**Arbeitsgruppe Benchmarking/Register des Beirats für  
Therapieförderung und Qualität (TFQ) im Jahr 2012**

Prof. Dr. Martin Stern (Leiter), Tübingen

Enno Buss, Köln

Susanne Deiters, Hechingen

Prof. Helmut Ellemunter, Innsbruck

PD Dr. Rainald Fischer, München

Dr. Gudrun Günther, Darmstadt

Prof. Dr. Helge Hebestreit, Würzburg

Dr. Lutz Nährlich, Gießen

Nadja Niemann, Hannover

PD Dr. Doris Staab, Berlin

Regina Wietrychowski, Hannover

**Steuergruppe Beirat für Therapieförderung und Qualität (TFQ) im Jahr 2012**

Dr. Andreas Reimann, Bonn

Dr. Christina Smaczny, Frankfurt

Wilhelm Bremer, Osnabrück

Prof. Dr. Helge Hebestreit, Würzburg

Dr. Lutz Nährlich, Gießen

**Ansprechpartner für das Verfahren „Qualitätssicherung Mukoviszidose“**

Marguerite Honer

Telefon: 0228/98 78 80-40

E-Mail: mhoner@muko.info

## **Herausgeber:**

**Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen**

**Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen**

Berliner Allee 20 · 30175 Hannover

**Mukoviszidose e.V. und Mukoviszidose Institut gemeinnützige**

**Gesellschaft für Forschung und Therapieentwicklung mbH**

In den Dauen 6 · 53117 Bonn · E-Mail: [info@muko.info](mailto:info@muko.info) · [www.muko.info](http://www.muko.info)

## **Die Herausgeber werden vertreten durch:**

**Dr. Brigitte Sens**, Hannover · E-Mail: [Brigitte.sens@aekn.de](mailto:Brigitte.sens@aekn.de)

**Prof. Dr. Martin Stern**, Tübingen · E-Mail: [martin.stern@med.uni-tuebingen.de](mailto:martin.stern@med.uni-tuebingen.de)

## **Satz und Layout:**

**zwo B werbeagentur** · [www.zwo-b.de](http://www.zwo-b.de)

## **Druck:**

**Köllen Druck + Verlag GmbH**

Ernst-Robert-Curtius-Str. 14 · 53117 Bonn-Buschdorf · Telefon: 0228/98 98 2-0

## **Zuschriften und Kritik:**

**Mukoviszidose e.V. Qualitätsmanagement Mukoviszidose**

In den Dauen 6 · 53117 Bonn · E-Mail: [mhoner@muko.info](mailto:mhoner@muko.info)

### **Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Informationen sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Dieses Werk ist einschließlich aller seiner Teile urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funk-sendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Die Verfasser haben große Mühe darauf verwandt, die fachlichen Inhalte auf den Stand der Wissenschaft bei Drucklegung zu bringen. Dennoch sind Irrtümer oder Druckfehler nie auszuschließen. Daher kann der Verlag für Angaben zum diagnostischen oder therapeutischen Vorgehen (z. B. Dosierungsanweisungen oder Applikationsformen) keine Gewähr übernehmen. Derartige Angaben müssen vom Leser im Einzelfall an Hand der Produktinformation der jeweiligen Hersteller und anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Eventuell notwendige Errata werden auf der Verlagswebsite veröffentlicht. © 2013 zwo B Werbeagentur, Henning Bock, Ermekeilstraße 48, 53113 Bonn

ISBN: 978-3-88579-906-1

<b>1. Vorwort</b>	<b>8</b>
M. Stern	
<b>A. Basisbericht</b>	<b>9</b>
<b>2. Liste der Ambulanzen</b>	<b>10</b>
M. Honer	
<b>3. Kollektivbeschreibung und Methodik der Datenaufbereitung</b>	<b>20</b>
R. Wietrychowski, ZQ Hannover	
<b>4. Kurzübersicht CF Deutschland 2012</b>	<b>25</b>
<b>5. 10-Jahres-Trends</b>	<b>27</b>
<b>5.1 Demografische Angaben</b>	<b>27</b>
<b>5.2 Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>)</b>	<b>30</b>
<b>5.3 Body Mass Index (BMI)</b>	<b>32</b>
<b>6. Standardstatistik Stufe I</b>	<b>34</b>
<b>6.1 Struktur der Versorgung in 2012</b>	<b>34</b>
<b>6.2 Altersstruktur der Patienten</b>	<b>35</b>
<b>6.3 Demografische Angaben</b>	<b>36</b>
<b>6.4 CF-Diagnose</b>	<b>38</b>
6.4.1 Diagnosestellung	38
6.4.2 Gentyptisierung	39
<b>6.5 Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2012</b>	<b>42</b>
6.5.1 BMI, Perzentile	43
6.5.2 Lungenfunktion	46
6.5.3 Immunglobulin G (IgG)	51
6.5.4 Mikrobiologie	52
6.5.5 Komplikationen, Sonderprobleme	53
<b>7. Zusammenfassung Standardstatistik Stufe I</b>	<b>55</b>
7.1 Executive Summary	55
7.2 Zusammenfassung Standardstatistik Stufe I	56

<b>B</b>	<b>Spezielle Ergebnisse</b>	<b>61</b>
<b>8.</b>	<b>Sonderauswertung Mortalität</b>	<b>62</b>
<b>8.1</b>	<b>Allgemeines</b>	<b>62</b>
<b>8.2</b>	<b>Qualitätsindikatoren als Prognosefaktoren für das weitere Überleben bei CF</b>	<b>69</b>
	8.2.1 Ausgangssituation 1995	70
	8.2.2 Mortalität bis 2012 in Abhängigkeit von der medizinischen Situation in 1995	70
<b>C</b>	<b>Aktueller Teil</b>	<b>75</b>
<b>9.</b>	<b>Statistische Auswertung der Stufe 2 Daten</b>	<b>76</b>
	B. Wiedemann	
<b>9.1</b>	<b>Struktur- und Prozessqualität</b>	<b>76</b>
	9.1.1 Häufigkeit der Kontakte	76
	9.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung mit Gegenüberstellung zum Gesamtkollektiv Stufe 1	78
	9.1.3 Häufigkeit der Grunduntersuchungen (Größe/Gewicht; Lungenfunktion; Mikrobiologie)	79
<b>9.2</b>	<b>Ergebnisqualität</b>	<b>81</b>
	9.2.1 Prävalenz verschiedener Keime	81
	9.2.2 Ernährungsstatus und Lungenfunktion	82
<b>10.</b>	<b>Patientenbefragung</b>	<b>86</b>
	S. Deiters, W. Bremer	
<b>10.1</b>	<b>Vorbemerkung</b>	<b>86</b>
<b>10.2</b>	<b>Die Arbeit der Patientenbeiräte</b>	<b>87</b>
<b>10.3</b>	<b>Vorgehen der Ambulanzen</b>	<b>88</b>
<b>10.4</b>	<b>Einbeziehung der AGs des Mukoviszidose e.V.</b>	<b>89</b>
<b>10.5</b>	<b>Beispiele für Maßnahmen als Resultat aus der Arbeit vor Ort</b>	<b>89</b>
<b>10.6</b>	<b>Weiteres Vorgehen</b>	<b>90</b>

# 1. VORWORT

Das Projekt „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ besteht seit 1995. Für den vorliegenden 18. Jahresbericht 2012 wurde das Datenhandling verbessert. Das Konzept Basisbericht - Spezieller Teil - Aktueller Teil - Anhang Ambulanzstatistik blieb bestehen. Der Berichtsband ist elektronisch verfügbar ([www.muko.info](http://www.muko.info)).

Im Basisteil werden für das Jahr 2012 insgesamt 9.058 Patienten mit einer jährlichen Rücklaufquote von 71,0% aufgeführt. 80 Einrichtungen haben die Patientendaten zusammengetragen, davon sind aktuell 62 Einrichtungen zertifiziert. Die mittlere Überlebenschance betrug in Deutschland im Jahre 2012 mindestens 39 Jahre.

Die separat ausgelieferte Ambulanzstatistik wurde aktualisiert. Mit dem neu eingeführten freiwilligen Public Reporting wurde die Transparenz weiter verbessert und eine wichtige Lücke in der Kooperation mit den Patienten und ihren Organisationen geschlossen.

Mein herzlicher Dank gilt allen Teilnehmern des Projekts für die gemeinsame Arbeit der letzten 18 Jahre, allen Beiratsmitgliedern des TFQ, den Mitgliedern der Arbeitsgruppe Register sowie dem Mukoviszidose e. V. und der Christiane Herzog Stiftung für ihre stetige ideelle und materielle Hilfe und Unterstützung.

Meinem Nachfolger Dr. Lutz Nährlich wünsche ich alles erdenklich Gute, Tatkraft, Stehvermögen und zündende Ideen. Die Qualitätssicherung Mukoviszidose in Deutschland möge unter seiner Leitung weiter wachsen und ihren Beitrag zur Qualitätsverbesserung der Versorgung der Betroffenen mit Mukoviszidose leisten!

**Tübingen, im Oktober 2013**

**Prof. Dr. Martin Stern**



# **A**

## **BASISBERICHT**

## **2. LISTE DER AN DER QUALITÄTSSICHERUNG TEILNEHMENDEN MUKOVISZIDOSE-EINRICHTUNGEN**

**M. Honer**

In der nachfolgenden Liste sind die Mukoviszidose-Einrichtungen gelistet, die sich an der Qualitätssicherung Mukoviszidose beteiligt haben, d.h.:

- **bis zum 15.06.2013 Daten in MUKO.dok Stufe 1 oder Stufe 2 übermittelt haben und/oder**
- **am Projekt Benchmarking teilnehmen und/oder**
- **bis zum 30.08.2012 im Rahmen der Anerkennungsverfahren für Mukoviszidose Einrichtungen anerkannt worden sind. Hinweis: Ab dem 01.10.2013 löst ein Zertifizierungsverfahren das Anerkennungsverfahren für Mukoviszidose Einrichtungen ab; die ausgesprochenen Anerkennungen verlieren ihre Gültigkeit am 01.04.2014.**

Ort	Ambulanz	Bench- marking	Dok.-Stufe	Patienten Zufrieden- heit	Anerkennung
Aachen	Kinderarztpraxis Laurensberg/Uni- versitätskinderklinik der RWTH Aachen, AMAK	nein	1	nein	Kinder-und Jugendliche
Aachen	CF-Ambulanz für Erwachsene, Innere Medizin Luisen- hospital Aachen	nein	1	ja	Erwachsene
Aue	Klinikum für Kinder und Jugendmedizin, Helios Klinikum Aue	nein	1	nein	nein
Augsburg	Josefinum Kranken- haus für Kinder und Jugendliche	nein	1	nein	Kinder-und Jugendliche
Berlin	Mukoviszidose Ambulanz, Sana Klinikum Lichtenberg	nein	2	ja	Kinder-und Jugendliche
Berlin	Christiane Herzog Zentrum Berlin, Charite-Universitäts- medizin Berlin	ja	2	ja	alle Altersklassen
Berlin	Pulmonologie der Kinderklinik, Helios Klinikum Berlin-Buch	nein	1	ja	alle Altersklassen
Bielefeld	Kinderpneumologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ev. Krankenhaus Bielefeld gGmbH	nein	1	nein	Kinder-und Jugendliche
Bochum	Christiane Herzog Zentrum, Klinik für Kinder- u. Jugend- medizin, St. Joseph- hospital der Ruhr- Universität Bochum	ja	2	ja	Kinder-und Jugendliche
Bodenheim	Praxis f. Pädiatrie u. Allergologie, Dr. Alfred Huber	nein	1	nein	alle Altersklassen

Ort	Ambulanz	Benchmarking	Dok-Stufe	Patienten Zufriedenheit	Anerkennung
Bonn	CF-Ambulanz, Zentrum für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Bonn	nein	1	nein	nein
Brandenburg	CF-Ambulanz der Kinderklinik, Städt. Klinikum Brandenburg GmbH	nein	1	ja	nein
Bremen*	Mukoviszidose Ambulanz, Gesundheit Nord GmbH	ja	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Dresden	Christiane Herzog Zentrum, Carl-Gustav-Carus-Klinikum, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin	ja	2	ja	alle Altersklassen
Düsseldorf	Klinik für Kinderkardiologie und Pneumologie, Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf	nein	1	nein	nein
Erfurt	CF-Ambulanz, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Helios Klinikum Erfurt GmbH	nein	1	nein	nein
Erlangen	CF-Ambulanz, Kinder- und Jugendklinik, Sozialpädiatrisches Zentrum, Universitätsklinikum Erlangen	ja	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Erlangen	CF Erwachsenenambulanz Erlangen, Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Erlangen	nein	1	ja	Erwachsene
Essen	CF Zentrum Essen, Zentrum für Kinder- u. Jugendmedizin-Universitätsklinikum Essen	ja	2	ja	Kinder- und Jugendliche

\*fusioniert aus Kliniken Bremen-Mitte und Bremen links der Weser

Ort	Ambulanz	Bench- marking	Dok.-Stufe	Patienten Zufrieden- heit	Anerkennung
Essen	Ruhrlandklinik West- deutsches Lungen- zentrum am Univer- sitätsklinikum Essen gGmbH	ja	2	ja	Erwachsene
Esslingen	Klinik für Kinder u. Jugendliche, Städtische Kliniken Esslingen/Neckar	nein	1	ja	nein
Frankfurt	Christiane Herzog CF-Zentrum für Kin- der, Jugendliche und Erwachsene, Medizi- nische Klinik I und Pädiatrie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität	ja	2	ja	alle Altersklassen
Freiburg	Mukoviszidose Ambulanz Freiburg, Zentrum für Kinder und Jugendmedizin	nein	2	nein	Kinder- und Jugendliche
Gerlingen	Mukoviszidose Am- bulanz für Erwach- sene, Robert Bosch Krankenhaus gGmbH, Klinik Schillerhöhe	ja	2	ja	Erwachsene
Gießen	Mukoviszidose Ambu- lanz UKGM-Gießen, Klinikum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH	ja	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Gießen	CF-Ambulanz für Erwachsene, Zentrum für Innere Medizin, Medizinische Klinik II, Universitätskli- nikum Gießen und Marburg GmbH	nein	2	ja	Erwachsene

Ort	Ambulanz	Bench- marking	Dok.-Stufe	Patienten Zufrieden- heit	Anerkennung
Greifswald	Mukoviszidose Ambulanz Greifswald, Kinderklinik der Ernst-Moritz-Arndt Universität	ja	2	ja	alle Altersklassen
Greiz	Kreiskrankenhaus Greiz GmbH	nein	1	nein	nein
Halle	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Klinik für Innere Medizin, Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle	ja	2	ja	alle Altersklassen
Hamburg	CF-Zentrum Altona, Kinderärztliche Gemeinschaftspraxis Heuer/Runge/Sextro	ja	2	ja	alle Altersklassen
Hannover	CF-Ambulanz, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Medizinische Hochschule Hannover	ja	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Hannover	CF-Ambulanz für Erwachsene, Pneumologische Ambulanz, Medizinische Hochschule Hannover	ja	2	ja	Erwachsene
Heidelberg	Mukoviszidose Zentrum, Klinik Kinderheilkunde III, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin	nein	1	ja	Kinder- und Jugendliche
Heidelberg	Mukoviszidose Zentrum Heidelberg, Thoraxklinik der LVA Baden	ja	2	ja	Erwachsene
Heilbronn	Kinderklinik Heilbronn, SLK-Kliniken Heilbronn GmbH	nein	1	nein	nein

Ort	Ambulanz	Bench- marking	Dok.-Stufe	Patienten Zufrieden- heit	Anerkennung
Homburg	Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Uniklinikum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin	ja	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Homburg	CF-Ambulanz für Erwachsene, Medizinische Universitätsklinik Homburg	nein	1	ja	nein
Jena	Sektion Pädiatrische Pneumologie und Mukoviszidose, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena	ja	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Karlsruhe	CF-Ambulanz, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Kinderklinik, Städtisches Klinikum Karlsruhe GmbH	nein	1	nein	nein
Kassel	Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Klinikum Kassel - Gesundheit Hessen-Holding	nein	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Kiel	Mukoviszidose Zentrum Kiel, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Städtisches Krankenhaus Kiel GmbH	ja	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Kiel	Mukoviszidose Zentrum für Erwachsene, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel	ja	2	ja	Erwachsene
Koblenz	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Gemeinschaftsklinikum Koblenz-Mayen	ja	2	nein	Kinder- und Jugendliche

Ort	Ambulanz	Bench- marking	Dok.-Stufe	Patienten Zufrieden- heit	Anerkennung
Köln	Mukoviszidose Zentrum Köln, Universitätsklinik Köln	ja	2	ja	alle Altersklassen
Krefeld	Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Mukoviszidose-Zentrum, Helios Klinikum Krefeld	nein	2	ja	nein
Leipzig	Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Mukoviszidose-Zentrum, Universitätsklinik und Poliklinik Leipzig	ja	2	nein	Kinder- und Jugendliche
Magdeburg	Zentrum für Kinderheilkunde, Otto v. Guericke Universität	ja	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Magdeburg	Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Otto v. Guericke-Universität	ja	2	nein	nein
Mainz	Päd. Pneumologie/ Allergologie und CF-Ambulanz, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätskinderklinik Mainz	nein	2	nein	kinder- und Jugendliche
Mannheim	Kinderklinik Haus 2, Klinikum Mannheim	nein	2	nein	nein
München	Pneumologie, Zentrum für erwachsene Mukoviszidose-Patienten, Medizinische Klinik Innenstadt	ja	2	ja	Erwachsene
München	Kinderklinik der TU München am Städtischen Klinikum München GmbH	nein	1	ja	Kinder- und Jugendliche



Ort	Ambulanz	Bench- marking	Dok.-Stufe	Patienten Zufrieden- heit	Anerkennung
München	Christiane-Herzog-Ambulanz, Kinder- und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital Klinikum der Universität München	nein	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Münster	Mukoviszidose Ambulanz Münster, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Münster	nein	1	ja	Kinder- und Jugendliche
Münster	Mukoviszidose-Ambulanz, Clemenshospital Münster GmbH	nein	1	nein	Kinder- und Jugendliche
Neubrandenburg	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dietrich Bonhoeffer Klinikum Neubrandenburg	ja	2	ja	nein
Offenburg	CF-Ambulanz Offenburg, Kinderklinik Ortenau Klinikum	nein	1	nein	nein
Oldenburg	Mukoviszidose Ambulanz Oldenburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Oldenburg gGmbH	nein	1	ja	alle Altersklassen
Osnabrück	Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Christliches Kinderhospital Osnabrück	ja	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Passau	Sozialpädiatrisches Zentrum, Kinderklinik Dritter Orden Passau	nein	2	nein	nein

## Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012

Ort	Ambulanz	Benchmarking	Dok-Stufe	Patienten Zufriedenheit	Anerkennung
Potsdam	CF-Ambulanz, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Ernst von Bergmann Klinikum	ja	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Ravensburg	Abt. f. Kinder- u. Jugendmedizin, Krankenhaus St. Elisabethen, Oberschwabenklinik gGmbH Ravensburg	nein	1	nein	Kinder- und Jugendliche
Regensburg	Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Klinik St. Hedwig	nein	2	ja	nein
Rostock	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Poliklinik, Universitätsklinik Rostock	nein	1	ja	Kinder- und Jugendliche
Siegen	Allgemeine Pädiatrie, DRK-Kinderklinik Siegen	nein	1	ja	nein
Stuttgart	Pädiatrie I / CF-Zentrum, Olghospital - Kinderklinik Stuttgart	nein	1	ja	Kinder- und Jugendliche
Trier	Mukoviszidose Ambulanz Trier, Innere Medizin I, Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen gGmbH	nein	1	ja	Erwachsene
Trier	Mukoviszidose Ambulanz Trier, Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen gGmbH	nein	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Tübingen	Abt. 1, CF-Ambulanz, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin	ja	2	ja	Kinder- und Jugendliche

Ort	Ambulanz	Bench- marking	Dok.-Stufe	Patienten Zufrieden- heit	Anerkennung
Ulm	Abtl. Ambulanz für Mukoviszidose, Universitätskinderklinik Ulm	nein	1	nein	nein
Vechta	Kinderklinik, St.-Marienhospital	nein	1	nein	nein
Wangen	Mukoviszidose Ambulanz Erwachsene, Medizinische Klinik f. Atemwegserkrankungen, Fachkliniken Wangen GmbH	nein	1	nein	Erwachsene
Wangen	Kinderklinik f. Atemwegserkrankungen und Allergien, Fachkliniken Wangen GmbH	nein	1	nein	nein
Wesel	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Marienhospital Wesel gGmbH	nein	2	ja	nein
Wiesbaden	Fachbereich Kinderheilkunde, Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH	nein	1	nein	nein
Wilhelmshaven	Mukoviszidose Ambulanz, Kinderklinik, des Reinhard-Nieter-Krankenhauses	nein	1	nein	nein
Worms	Mukoviszidose Ambulanz Worms, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Worms gGmbH	ja	2	ja	Kinder- und Jugendliche
Würzburg	Christiane Herzog Ambulanz für Mukoviszidosekranke Mukoviszidoseambulanz, Universitäts-Kinderklinik Würzburg	nein	2	ja	alle Altersklassen
Zwickau	Kinderzentrum, Heinrich-Braun-Kliniken GmbH	nein	1	ja	nein

## 3. KOLLEKTIVBESCHREIBUNG UND METHODIK DER DATENAUFBEREITUNG

R. Wietrychowski, ZQ Hannover

### Kollektivbeschreibung

Der vorliegende Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 umfasst Daten aller jemals seit 1995 gemeldeten Patienten und aller in 2012 behandelte Patienten hinsichtlich des Gesundheitszustands und der Behandlung. Diese Datenbasis bildet damit einen sehr großen Ausschnitt aus der Grundgesamtheit aller an Mukoviszidose Erkrankten in der Bundesrepublik Deutschland (geschätzt 8.000) ab, der aufgrund des hohen Erfassungsgrades (ca. 65%) als repräsentativ angesehen werden kann.

Das hier ausgewertete Gesamtkollektiv setzt sich zusammen aus:

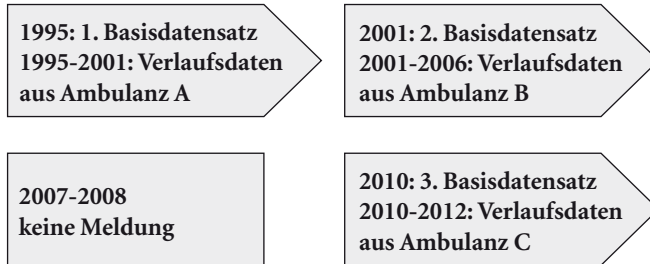
- der einmaligen Meldung von Patienten mit dem Basisbogen (relevante Angaben zum Patienten selbst, zur Diagnosestellung, zur Genmutation sowie ggf. über ein Behandlungsende)
- den jährlichen Verlaufsbögen der Patienten (eine Zusammenfassung über den aktuellen Gesundheitszustand und die therapeutischen Maßnahmen).

Die seit 1995 jemals mit einem Basisbogen gemeldeten Patienten (Gesamtkollektiv n=9.058) werden anhand ausgewählter Angaben vom Basisdatensatz in Kapitel 6.3 (Tabelle 6.1) und in Kapitel 6.4 dargestellt.

Durch unterschiedliche Gründen wie:

- Wechsel der Ambulanz,
- Wechsel zu einer Ambulanz, die nicht am Qualitätssicherungsverfahren beteiligt ist,
- vorübergehende Nicht-Meldung bei Nicht-Erscheinen des Patienten,
- Abgabe zur Transplantation,
- weitere (persönliche) Gründe

können von einem Patienten mehrere Basisdatensätze aus unterschiedlichen Ambulanzen existieren (bis zu 6 Basisdatensätze pro Patient).



### Beispiel:

#### Dokumentation desselben Patienten über mehrere Jahre in mehreren Ambulanzen

Um eine **patientenbezogene** Auswertung durchführen zu können, wird ein aggregierter Datensatz für einen Patienten nach der aktuellen Datenlage erstellt. Die in die Auswertung eingehenden Patientendaten basieren auf dem jeweils zuletzt erhobenen und übermittelten gültigen Datum eines zum Basisdatensatz gehörenden Items.

Die Zahl der im Jahr 2012 mit einem Verlaufsdatensatz gemeldeten Patienten beträgt  $n= 5.111$ . Somit werden die ausgewählten Ergebnisse zum gesundheitlichen Verlauf und zur Behandlung dieser Patientengruppe aus 2012 in den Kapiteln 5.2, 5.3 und 6.5 dargestellt. Einige Patienten ( $n=131$ ) werden im Jahr in verschiedenen Ambulanzen behandelt und von diesen dokumentiert. In diesen Fällen werden die Angaben der regulär behandelnden Ambulanz für die Auswertung berücksichtigt.

Für die jährliche Erstellung des Berichtsbandes werden jegliche (nachträgliche) Änderungen an den Daten durch die beteiligten Ambulanzen berücksichtigt. Durch Nachmeldungen, Nachdokumentationen und/oder Korrekturen aufgrund dezidierter Nachfragen ändern sich zum einen die Zahl der gemeldeten Patienten von Auswertungs-jahrgang zu Auswertungs-jahrgang (ca. 200-250 Nachmeldungen im Folgejahr) und zum anderen geringfügig die Ergebnisse.

## Methodik der Datenaufbereitung

Die Daten der Mukoviszidose-Patienten werden zum Zweck der Qualitätssicherung standardisiert erhoben und ausgewertet. Aufgrund der sich von Jahr zu Jahr ändernden Datenbasis erfolgt vor Statistikerstellung eine detaillierte programmtechnische und visuelle („Augenschein-valide“), auf langjährigen Erfahrungen im Umgang mit diesen Qualitätssicherungsdaten beruhende Kontrolle der Daten. Es wird ein Datenpool erstellt, in dem pro Patient ein Basisdatensatz und pro Patient pro Jahr ein Verlaufsdatensatz (maximal den Zeitraum von 1995 bis 2012 umfassend) enthalten ist.

Die von den Ambulanzen dokumentierten und übermittelten Daten werden in einer zentralen Oracle-Datenbank vorgehalten. Zur Identifizierung eines Patienten in dem gesamten Datenpool wird ausschließlich die anonyme Patienten-Identifikation (Patienten-ID) genutzt. Sollte zu einem bereits gemeldeten Patienten eine weitere Meldung aus derselben Ambulanz übermittelt werden und dabei in der Patienten-ID eine (evtl. nur geringfügige) Abweichung bestehen, wird dieser Patient in der zentralen Datenbank als „neuer“ Patient eingestuft und somit „doppelt“ geführt => doppelter bzw. dreifacher Patient innerhalb der Ambulanz. Im Jahr 2012 betrifft dies ca. 470 Fälle. Falls im Rahmen eines Ambulanzwechsels die anonyme Patienten-ID nicht korrekt dokumentiert (übergeben) wird, führt dies ebenfalls zu einem „doppelten“ Patienten ambulanzübergreifend in der zentralen Datenbank. Als größte Fehlerquelle kann die Angabe der Erstambulanz (die CF-Ambulanz, in der der Patient erstmalig wegen seiner Mukoviszidose-Erkrankung behandelt wurde) identifiziert werden. Dies erfordert eine aufwendige programmgestützte und visuelle Kontrolle bis zur Zusammenführung der Datensätze.

Durch die von den CF-Ambulanzen eingesetzte Dokumentationssoftware MUKO.dok (axaris – software & systeme GmbH, Ulm) kann u. U. eine automatische Generierung von leeren Verlaufsdaten erfolgen: Systembedingt wird fälschlicherweise ein Verlaufsdatensatz generiert, obwohl der Patient in dem entsprechenden Jahr nicht zu Behandlung in der Ambulanz erschienen und somit von der Ambulanz auch nicht dokumentiert ist. Grund hierfür ist nach aktuellem Kenntnisstand die Angabe einer chronischen Diagnose oder einer Dauermedikation. Eine komplette Eliminierung dieser Fälle ist im Rahmen der Datenaufbereitung nicht möglich, da die Komplexität der automatischen

Generierung der Verlaufsdaten nicht eingeschätzt werden kann. Mit Hilfe eines Scriptes der Softwarefirma axaris – software & systeme GmbH konnten ca. 300 dieser Fälle identifiziert und gelöscht werden.

**Bei der Datenaufbereitung werden weiterhin folgende Datensätze ausgeschlossen:**

- alle als gelöscht gekennzeichnete Datensätze,
- Datensätze von Patienten, die eine un plausible Angabe zum Behandlungsende (vor1995) enthalten,
- Datensätze von Patienten, bei denen die Diagnose im Jahr 2013 gestellt wurde (Datenbasis 2012).

Im Rahmen der Datenaufbereitung werden Patienten identifiziert, die keinen Verlaufsbogen aufweisen und keine Angabe für ein Behandlungsende dokumentiert haben. Hier wird davon ausgegangen, dass diese Basisdaten einmal in der Datenbank angelegt wurden und dann nie wieder Informationen zugefügt worden sind. Diese Basisdaten werden von den weiteren Auswertungen ausgeschlossen, wenn das Jahr der Erstdiagnose vor 2010 lag.

**Zum Abschluss der Datenaufbereitung werden ferner alle Daten der CF-Ambulanzen,**

- die im Laufe des Qualitätssicherungsverfahrens die Dokumentation eingestellt haben oder
- nicht auf das neue Dokumentationssystem MUKO.dok umgestellt haben, dem Datenpool hinzugefügt.

Somit basieren die Ergebnisse im vorliegenden Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012 auf einem Datenpool von insgesamt 12.367 Basisdaten (1995-2012) und 86.177 Verlaufsdatensätzen (1995-2012). Die Aufbereitung und Auswertung der Daten erfolgt mit dem Statistikprogramm SPSS (Version 21) gemäß der beschriebenen Methodik.

Durch umfangreiche Kontrollen und Querprüfungen unter Hinzuziehung aller verfügbaren Informationen innerhalb der Daten und einer umfangreichen Validierung der Daten durch Probeauswertungen besteht die Datenbasis für den Berichtsband 2012 aus

n = 9.058 jemals gemeldeten Patienten und

n = 5.111 behandelten und dokumentierten Patienten für 2012.



## 4. KURZÜBERSICHT CF DEUTSCHLAND 2012

### **Datenquelle:**

Daten, entsprechend den übermittelten Datensätzen für den Beobachtungszeitraum 01.01.2012 bis 31.12.2012

### **Datenstand:**

20.08.2013

### **Beteiligte Einrichtungen:**

80 (mit Basis- und Verlaufsdatensätzen beteiligt) davon 36 Stufe-1-Ambulanzen und 44 Stufe-2-Ambulanzen

### **Beteiligte Patienten:**

9.058 einschließlich 1.016 bis 31.12.2012 verstorbene Patienten (darunter 108 post Tx verstorben), davon 4.677 männlich (51,6%) und 4.381 weiblich (48,4%)

### **Verweigerer bzw. noch nicht eingewilligt:**

423 Patienten (4,7%) – ab Kapitel 6.4. erfolgen die Auswertungen nur für die 8.635 Patienten, die ihr Einverständnis erklärt haben. Von diesen 8.635 Patienten haben 3 Patienten (<0,1%) keine Einwilligung zur Dokumentation ihrer Sozialdaten gegeben.

### **Basisdatensätze:**

12.367, davon:

- 1.936 Doppelmeldungen
- 493 Dreifachmeldungen
- 99 Vierfachmeldungen
- 20 Fünffachmeldungen
- 2 Sechsfachmeldung

## **Verlaufsdatensätze:**

2010: 5.337

2011: 5.381

2012: 5.242 => 5.111 Patienten (d. h. ohne Mehrfachmeldungen)

*(Die Anzahl für die Jahrgänge in den verschiedenen Rubriken ändert sich, da fehlende Verlaufsdatensätze kontinuierlich nacherhoben und gegebenenfalls auch korrigiert werden!)*

## **Geburten 2010-2012:**

(im ersten Lebensjahr CF diagnostiziert)

2010: 74

2011: 83

2012: 45\*

## **Neudiagnosen insgesamt:**

2010: 166

2011: 131

2012: 119\*

*\*Durch Nachmeldungen im Laufe des aktuellen Jahrgangs 2013 ist von einer Zunahme der Geburten und Neudiagnosen für das Jahr 2012 im Berichtsband 2013 auszugehen.*

## **Todesfälle:**

2010: 59

2011: 61

2012: 63

## **Transplantierte Patienten gesamt:**

571 Patienten (davon sind in der Zeit von 1995-2012 insgesamt 108 Patienten nach einer Transplantation verstorben), davon:

501 Lungen Tx

40 Leber Tx

2 Herz Tx

4 Niere Tx

3 Leber + Lungen Tx

6 Weitere Organe Tx

13 Weitere Organe + Lungen Tx

2 Weitere Organe + Leber Tx *(veränderte Anzahlen aufgrund von Nacherhebungen, Löschungen und geänderter Dokumentation)*

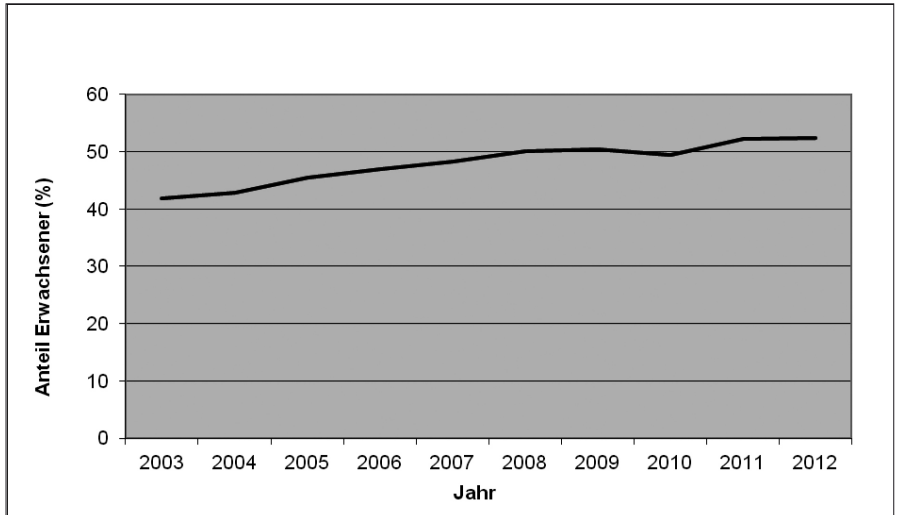
## 5. 10-JAHRES-TRENDS

### 5.1 DEMOGRAFISCHE ANGABEN

Tab. 5.1: Demografische Daten der Patienten von 2003 bis 2012\* (siehe Seite 28)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Stand 31. Dezember 2012</b>										
Männlich	2.578	2.693	2.873	2.940	3.041	3.125	2.929	2.765	2.775	2.686
Weiblich	2.384	2.481	2.639	2.708	2.821	2.920	2.760	2.572	2.606	2.556
Gesamt	4.962	5.174	5.512	5.648	5.862	6.045	5.689	5.337	5.381	5.242
<b>Alter Mittelwert (Jahre)</b>										
Männlich	17,4	17,7	18,4	18,5	18,9	19,7	19,9	19,9	20,7	20,8
Weiblich	16,8	17,3	17,8	18,2	18,5	18,9	19,1	19,2	19,9	20,0
Gesamt	17,1	17,5	18,1	18,4	18,7	19,3	19,5	19,6	20,3	20,4
<b>Alter Median (Jahre)</b>										
Männlich	16,0	16,1	17,1	17,5	18,0	18,5	18,7	18,3	19,4	19,3
Weiblich	15,5	16,0	16,3	16,8	17,0	17,4	17,8	17,3	18,1	18,3
Gesamt	15,8	16,0	16,9	17,1	17,4	18,0	18,0	17,9	18,9	19,0
<b>Anteil Erwachsene (%)</b>										
	41,8	42,8	45,5	46,9	48,3	50,0	50,4	49,4	52,2	52,4

Abb. 5.1: Anteil Erwachsener von 2003 bis 2012\*



\*Abweichungen in der Gesamtzahl der einzelnen Jahre sind durch eine umfangreiche Datenaufbereitung begründet. Es wurden die gelöschten Patienten und die systembedingt erzeugten leeren Qualitätssicherungsbögen eliminiert. Die teilweise doppelt bzw. dreifach gemeldeten Patienten unter einer identischen Patienten-ID wurden bereinigt.

Tab. 5.2: Demografische Daten der Patienten von 2003 bis 2012 (Stand: 31.12.2012)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Neue Diagnose:</b>										
Anzahl	146	193	190	197	187	168	154	166	131	119
Median des Diagnosealters (Jahre)	1,0	0,9	0,9	1,0	1,1	0,7	1,1	1,5	0,6	0,6
<b>Alter der Todesfälle</b>										
Mittelwert	24,3	25,9	26,6	29,5	29,5	27,9	27,1	30,5	28,7	31,9
Median	22,7	24,3	26,0	27,8	28,1	26,7	25,3	28,2	26,4	31,1

Abb. 5.2: Median Alter bei Diagnosestellung von 2003 bis 2012

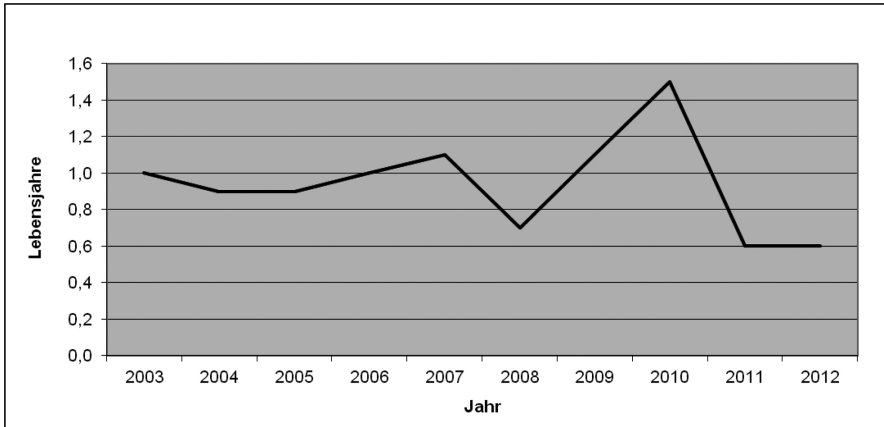
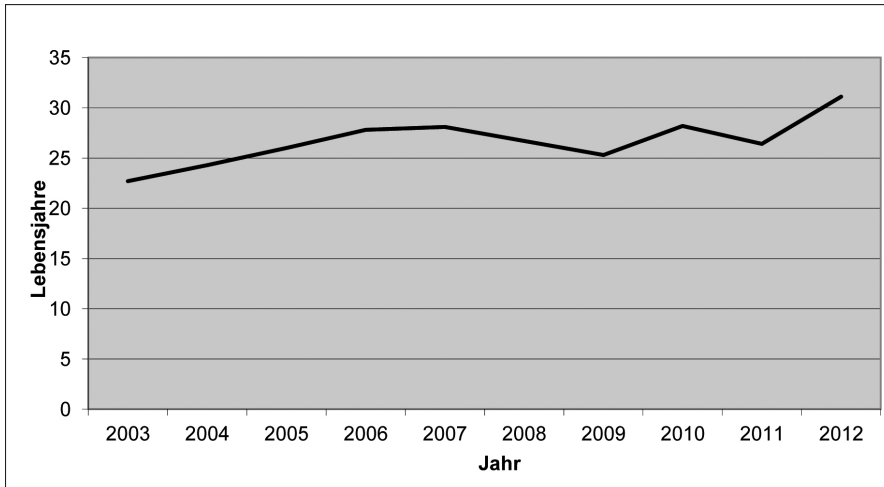


Abb. 5.3: Median Alter im Todesfall von 2003 bis 2012

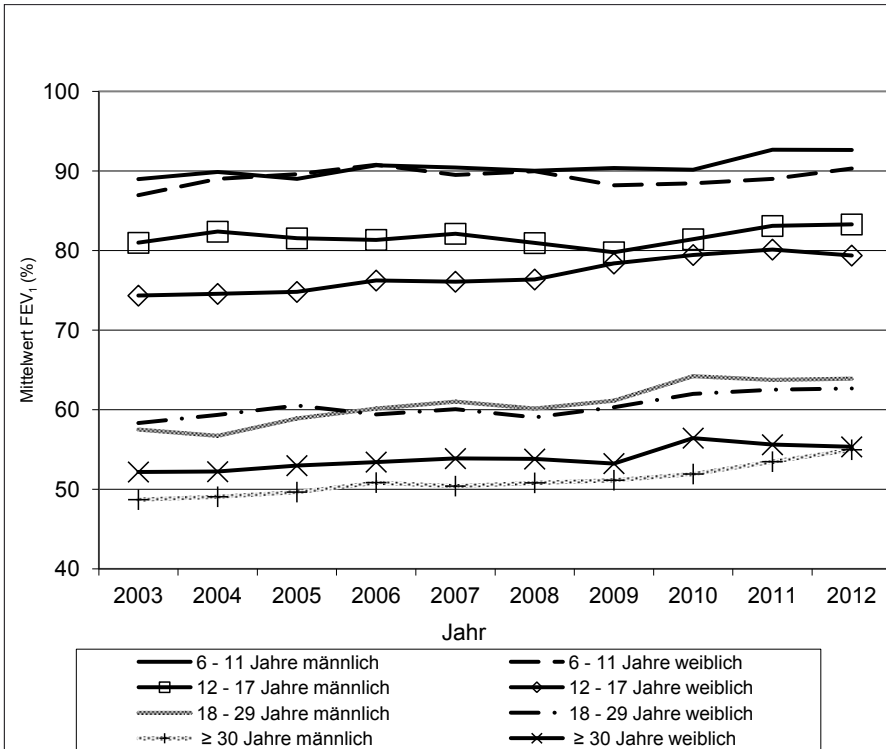


## 5.2 LUNGENFUNKTION (FEV<sub>1</sub> IN % DES NORMWERTES NACH WANG UND HANKINSON)\*

Tab. 5.3: Alters- und geschlechtsspezifische FEV<sub>1</sub> (%) (stratifiziert) von 2003 bis 2012

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Alle Patienten</b>										
Männlich	70,2	70,0	69,8	70,0	69,8	68,8	68,9	70,6	70,7	71,1
Weiblich	68,7	69,2	69,8	69,4	69,1	68,7	69,1	70,8	70,1	69,9
<b>Kinder und Jugendliche</b>										
6 - 11 Jahre männlich	89,0	89,9	89,0	90,7	90,4	90,0	90,4	90,2	92,7	92,6
6 - 11 Jahre weiblich	87,0	89,0	89,6	90,8	89,5	90,0	88,2	88,5	89,0	90,3
12 - 17 Jahre männlich	81,0	82,4	81,5	81,4	82,1	81,0	79,8	81,4	83,1	83,3
12 - 17 Jahre weiblich	74,3	74,6	74,8	76,2	76,1	76,4	78,4	79,5	80,1	79,4
<b>Alle Erwachsenen (≥ 18 Jahre)</b>										
Männlich	54,7	54,2	55,7	56,9	57,3	56,8	57,5	59,6	59,5	60,1
Weiblich	56,4	57,0	58,0	57,4	58,0	57,3	57,8	59,9	59,7	59,7
18 - 29 Jahre männlich	57,5	56,7	58,9	60,1	61,0	60,2	61,1	64,2	63,7	63,9
18 - 29 Jahre weiblich	58,3	59,3	60,5	59,4	60,1	59,0	60,3	62,0	62,5	62,7
≥ 30 Jahre männlich	48,7	49,1	49,7	50,8	50,4	50,8	51,1	51,9	53,5	55,0
≥ 30 Jahre weiblich	52,2	52,2	53,0	53,4	53,9	53,8	53,2	56,4	55,6	55,3

Abb. 5.4: Alters- und geschlechtsspezifische FEV<sub>1</sub> (%) (stratifiziert) von 2003 bis 2012



\*Im Berichtsband 2012 werden alle FEV<sub>1</sub>-Wert nach Wang/Hankinson berechnet. Daher kommt es zu Abweichungen in den kleinen Altersklassen gegenüber früheren Berichtsbanden.

## 5.3 BODY MASS INDEX (BMI)

Tab. 5.4: BMI-Perzentile der Kinder und Jugendlichen bzw. BMI der Erwachsenen (nach Alter und Geschlecht stratifiziert) von 2003 bis 2012

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Mittlerer BMI-Perzentilwert Kinder und Jugendliche</b>										
2 - 5 Jahre männlich	46,0	45,9	47,4	47,1	47,5	46,9	47,7	45,1	42,6	44,7
2 - 5 Jahre weiblich	43,5	41,5	42,4	40,5	46,6	46,0	44,8	44,7	43,6	42,8
6 - 11 Jahre männlich	37,0	34,6	36,5	37,2	37,7	36,3	36,8	36,9	38,9	38,7
6 - 11 Jahre weiblich	36,2	36,3	36,5	37,2	36,5	34,2	34,1	32,9	35,4	35,7
12 - 17 Jahre männlich	32,1	31,5	31,4	30,0	31,9	30,2	30,4	32,3	33,5	35,0
12 - 17 Jahre weiblich	32,5	33,5	32,8	33,7	34,4	35,4	35,9	36,3	36,5	35,7
<b>Mittlere BMI-Werte alle Erwachsenen ≥ 18 Jahre</b>										
männlich	20,6	20,6	20,6	20,7	20,9	21,1	21,2	21,2	21,2	21,4
weiblich	20,1	20,2	20,3	20,3	20,3	20,3	20,4	20,5	20,5	20,5
18 - 29 Jahre männlich	20,2	20,2	20,3	20,4	20,6	20,7	20,9	20,9	20,9	21,0
18 - 29 Jahre weiblich	19,8	19,8	20,0	19,9	20,0	20,0	20,1	20,1	20,2	20,3
≥ 30 Jahre männlich	21,3	21,2	21,2	21,4	21,5	21,7	21,8	21,7	21,7	21,9
≥ 30 Jahre weiblich	20,8	20,8	20,8	20,9	20,9	20,9	20,9	21,0	21,1	20,9



Abb. 5.5: BMI-Perzentile der Kinder und Jugendlichen (nach Alter und Geschlecht stratifiziert) von 2003 bis 2012

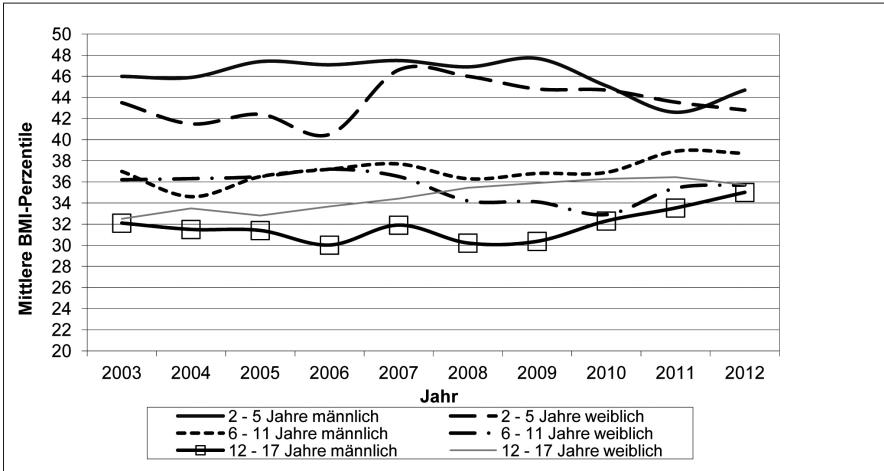
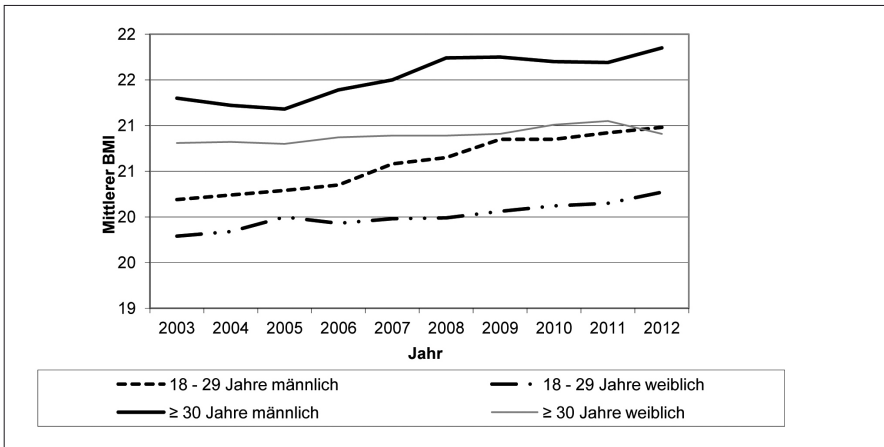


Abb. 5.6: BMI der Erwachsenen (nach Alter und Geschlecht stratifiziert) von 2003 bis 2012



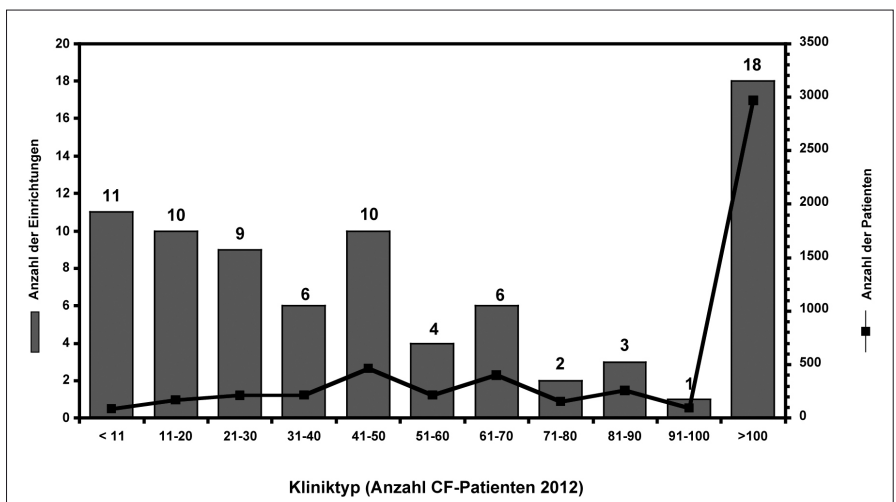
## 6. STANDARDSTATISTIK STUFE I

### 6.1 STRUKTUR DER VERSORGUNG IN 2012

Für das Jahr 2012 beteiligten sich bis Juni 2013 insgesamt 80 Einrichtungen am Projekt „Qualitätssicherung Mukoviszidose“. Da in einigen Städten/Regionen zwei CF-Ambulanzen in Kooperationsstrukturen ihre (gemeinsamen) Patienten unter einer gemeinsamen Ambulanznummer dokumentieren, werden in der nachfolgenden Auswertung Ergebnisse einiger Einrichtungen zusammengefasst betrachtet.

44 Einrichtungen betreuen weniger als 50 Mukoviszidose-Patienten (Typ A) und 36 Einrichtungen betreuen 50 und mehr Patienten (Typ B). Die Abbildung 6.1 basiert auf Daten tatsächlich dokumentierter Patienten in 2012, während die Einteilung in Typ-A- und Typ-B-Kliniken nach den betreuten Patienten vorgenommen wurde (durch Zusatzabfrage erhoben).

Abb. 6.1: Zahl der in 2012 dokumentierten Patienten in den Einrichtungen

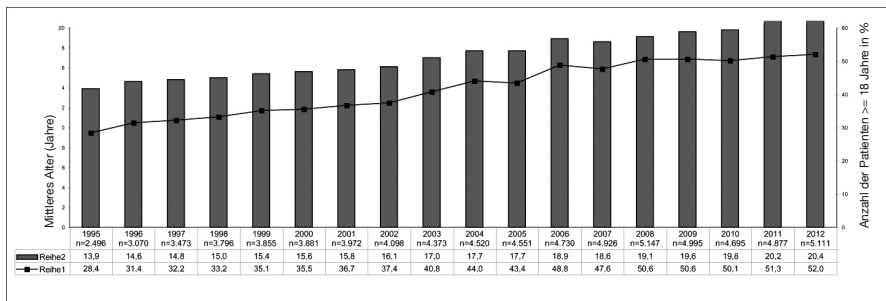


Die Typ-A-Einrichtungen betreuen 18,2% aller CF-Patienten, die Typ-B-Einrichtungen 81,8%. Die höchste Zahl der CF-Patienten, die in 2012 in einer Klinik versorgt wurde, beträgt 341. Von den erwachsenen Patienten wurden im Jahr 2012 35,4% in 14 Einrichtungen unterschiedlicher Größe für ausschließlich erwachsene CF-Patienten betreut. 33,6% der erwachsenen Patienten wurden in pädiatrischen Einrichtungen und 31,0% in einer gemischten Einrichtung betreut. In mehreren (=15) pädiatrischen Einrichtungen waren in 2012 50% und mehr der CF-Patienten erwachsen (davon versorgten 8 Einrichtungen weniger als 20 CF-Patienten). In 2012 wurden 60,3% aller CF-Patienten in Universitätskliniken betreut.

## 6.2 ALTERSSTRUKTUR DER PATIENTEN

Seit 2005 wird die Altersstruktur für alle im jeweiligen Jahrgang per Verlaufsdocumentation gemeldeten Patienten bestimmt. Im Jahr 2012 sind dies 5.111 Patienten.

Abb. 6.2: Altersentwicklung der Patienten seit 1995



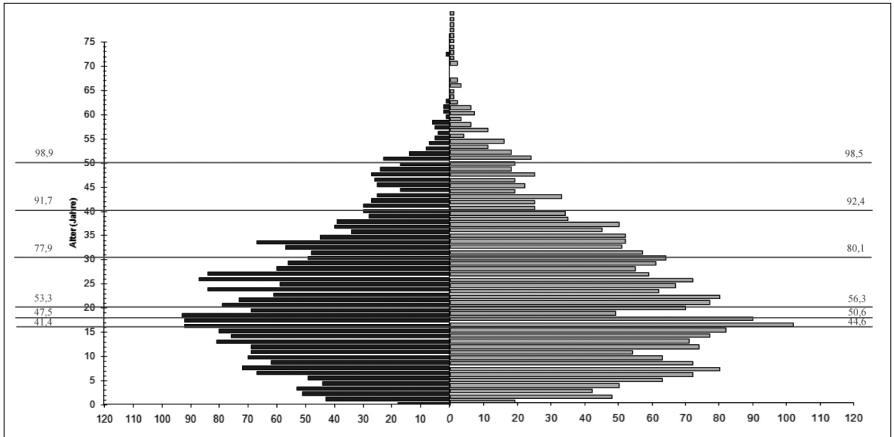
### Altersstruktur für 5.111 Patienten

617 (12,1%) der am Projekt beteiligten Patienten sind jünger als 6 Jahre, 1.835 (35,9%) sind zwischen 6 und 18 Jahre alt und 2.659 (52,0%) sind 18 Jahre und älter. Das mittlere Alter beträgt 20,4 Jahre ( $\pm 12,4$ ). 51,4% der Patienten sind männlich, 48,6% weiblich. Die 6 ältesten Patienten sind zwischen 67 und 74 Jahre alt.

Abb. 6.3: Alters- und Geschlechtsverteilung der CF-Patienten (31.12.2012)

Männlich = 2.629

Weiblich = 2.482



*Hinweis: Die zusätzlichen %-Angaben an den horizontalen Referenzlinien weisen geschlechts-spezifisch die kumulativen Anteile der Patienten bis zum jeweiligen Alter aus. (Ausnahme: Die Angaben bei 18 Jahren stellen den Anteil der unter (!) 18-Jährigen dar)*

## 6.3 DEMOGRAFISCHE ANGABEN

Tabelle 6.1: Ethnische Zugehörigkeit der Patienten in 2012

	Patienten (n)	Relativer Anteil (%)
Kaukasisch	8.292	91,5
Türkisch	284	3,1
Asiatisch	14	0,2
Afrikanisch	14	0,2
Andere	27	0,3
Ohne Angaben	427	4,6
<b>Gesamt</b>	<b>9.058</b>	<b>100,0</b>

**Tabelle 6.2: Familienstand der Patienten in 2012**

	Patienten unter 18 Jahre		Patienten 18 Jahre und älter		Alle Patienten	
	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)
<b>Ledig</b>	2.445	99,7	1.609	60,5	4.054	79,4
<b>Verheiratet</b>	4	0,2	600	22,6	604	11,8
<b>Geschieden</b>	3	0,1	54	2,0	57	1,1
<b>Verwitwet</b>	-	-	7	0,3	7	0,1
<b>Ohne Angabe</b>	-	-	389	14,6	389	7,6
<b>Gesamt</b>	<b>2.452</b>	<b>100,0</b>	<b>2.659</b>	<b>100,0</b>	<b>5.111</b>	<b>100,0</b>

**Tabelle 6.3: Wohnsituation der Patienten in 2012**

	Patienten unter 18 Jahre		Patienten 18 Jahre und älter		Alle Patienten	
	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)
<b>Bei den Eltern</b>	2.409	98,3	820	30,8	3.229	63,1
<b>Allein in eigener Wohnung</b>	4	0,2	614	23,1	618	12,1
<b>Partnerschaft</b>	1	< 0,1	953	35,9	954	18,7
<b>Heim u.a.</b>	38	1,5	75	2,8	113	2,2
<b>Ohne Angabe</b>	-	-	197	7,4	197	3,9
<b>Gesamt</b>	<b>2.452</b>	<b>100,0</b>	<b>2.659</b>	<b>100,0</b>	<b>5.111</b>	<b>100,0</b>

**Tabelle 6.4: Schule/Ausbildung/Beruf in 2012**

**\*) darunter 617 Patienten unter 6 Jahre**

	Patienten unter 18 Jahre		Patienten 18 Jahre und älter		Alle Patienten	
	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)
Schüler	1.465	59,8	346	13,0	1.811	35,4
Berufsausbildung	26	1,1	129	4,9	155	3,0
Berufstätigkeit	38	1,5	1060	39,8	1098	21,5
Arbeitslos	3	0,1	104	3,9	107	2,1
Rentner	-	-	371	14,0	371	7,3
Ohne Angabe	920*	37,5	649	24,4	1.569	30,7
<b>Gesamt</b>	<b>2.452</b>	<b>100,0</b>	<b>2.659</b>	<b>100,0</b>	<b>5.111</b>	<b>100,0</b>

*Anmerkung: Aus Gründen der Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit zu früheren Berichtsbänden wurde die alte Einteilung der Kategorien beibehalten.*

## 6.4 CF-DIAGNOSE

### 6.4.1 Diagnosestellung

Im Verfahren „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ wird die Diagnosestellung durch den Natrium- bzw. Chloridgehalt (in mmol/l) in der Pilocarpinontophorese, eine positive nasale Potenzialdifferenz, die Bestimmung des Genotyps bzw. durch die verbale Angabe sonstiger Kriterien, die zur CF-Diagnose geführt haben, dokumentiert (Die erweiterten Dokumentationsmöglichkeiten mit der neuen Ambulanzsoftware MUKO.dok finden im diesjährigen Berichtsband noch keine Berücksichtigung).

Bei 487 (5,6%) von 8.635 Patienten sind weder pathologische Schweißtestwerte noch eine positive nasale Potenzialdifferenz angegeben, noch wurde der Genotyp bestimmt.

Bei 119 Patienten (1,3%) wurde die Diagnose widerrufen.

**Tab 6.5: Alter bei Diagnosestellung (1995, 1999, 2003 und 2008 bis 2012); bis 2003 werden die Ergebnisse aus den Vorjahren ohne Nachdokumentationen mit dem Stand von 2006 verwendet.**

	1995	1999	2003	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Patienten (n)</b>	171	173	185	168	154	166	131	119
<b>Mittelwert in Jahren</b>	3,6	4,1	3,4	3,8	4,8	5,1	5,3	4,8
<b>Standardabweichung</b>	6,4	7,9	4,9	7,4	10,1	8,8	10,7	11,2
<b>Median</b>	1,2	0,9	1,2	0,7	1,1	1,5	0,6	0,6
<b>Kleinster Wert</b>	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
<b>Größter Wert</b>	52,9	55,7	32,9	49	59,4	51	63	65
<b>Im ersten Lebensjahr diagnostiziert (%)</b>	80 (45,7%)	96 (50,8%)	95 (51,4%)	93 (55,7%)	75 (48,7%)	77 (46,7%)	75 (57,3%)	69 (58,0%)
<b>Mit 18 Jahren oder später diagnostiziert (%)</b>	4 (2,3%)	11 (5,8%)	6 (3,2%)	11 (6,6%)	11 (7,1%)	12 (7,3%)	11 (8,4%)	9 (7,6%)

## 6.4.2 Gentytisierung

Im Jahr 2012 war für 7.011 Patienten (81,2%) der Genomtyp mittels DNA-Analyse bekannt (siehe Tab. 6.6).

Von den über 1.000 bekannten, für die Mukoviszidose verantwortlichen Mutationen auf dem langen Arm des Chromosoms 7 treten die meisten nur sehr selten auf. Die häufigste Mutation ist  $\Delta F508$ . Sie wurde 9.202-mal, also in 65,6% der Fälle (bezogen auf zwei Mutationen pro Patient) gefunden (siehe Tab. 6.7).

47,0% der Patienten sind  $\Delta F508$ -homozygot, was 92,0% aller Homozygoten entspricht (siehe Tab. 6.9 und 6.10). Weitere 18,1% sind  $\Delta F508$ -heterozygot (siehe Tab. 6.9).

Beide Mutationen sind für 5.023 (71,6%) der Patienten bekannt (siehe Tab. 6.8).

**Tab 6.6: DNA-Analyse**

	Patienten (n)	Relative Häufigkeit (%)
Genotyp nicht bestimmt	1.624	18,8
Genotyp bestimmt	7.011	81,2
<b>Gesamt</b>	<b>8.635</b>	<b>100,0</b>

**Tab 6.7: Mutationshäufigkeit**

	Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
ΔF508	9.202	65,6
G551D	207	1,5
G542X	234	1,7
R553X	244	1,7
W1282X	72	0,5
R347P	152	1,1
N1303K	234	1,7
R560T	4	<0,1
dI507	20	0,1
1717-1G-->A	102	0,7
A455E	13	0,1
S549N	5	<0,1
621+1G-->T	31	0,2
R117H	64	0,5
2184dA	29	0,2
R1162X	41	0,3
3849+10Kb c-->T	101	0,7
Andere	963	6,9
Nicht identifiziert	1.332	9,5
Keine Angabe	79	0,6
Nur 1 Mutation angegeben	893	6,4
<b>Gesamt</b>	<b>14.022</b>	<b>100,0</b>



**Tab 6.8: Mutationen**

	Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
Zwei bekannte Mutationen	5.023	71,6
Eine Mutation bekannt, eine nicht identifiziert	1.672	23,9
Beide Mutationen nicht identifiziert	316	4,5
<b>Gesamt</b>	<b>7.011</b>	<b>100,0</b>

**Tab 6.9: Kombinationen von Mutationen**

	Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
$\Delta$ F508-Homozygot	3.293	47,0
$\Delta$ F508 + andere Mutation	1.271	18,1
$\Delta$ F508 und nicht identifiziert	1.345	19,2
Nicht $\Delta$ F508 und nicht identifiziert	327	4,7
Beide Allele nicht $\Delta$ F508, aber identifiziert	459	6,5
Beide Allele nicht identifiziert	316	4,5
<b>Gesamt</b>	<b>7.011</b>	<b>100,0</b>

Tab 6.10: Homozygote

	Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
ΔF508	3.293	92,0
G551D	3	0,1
G542X	10	0,3
R553X	9	0,3
W1282X	7	0,2
R347P	3	0,1
N1303K	18	0,5
R560T	1	<0,1
dI507	1	<0,1
S549N	1	<0,1
621+IG-->T	2	<0,1
R117H	3	0,1
3849+10Kb c-->T	1	<0,1
Andere	229	6,4
<b>Gesamt</b>	<b>3.581</b>	<b>100,0</b>

## 6.5 ÜBERBLICK ÜBER DEN GESUNDHEITS- ZUSTAND DER PATIENTEN IN DEUTSCH- LAND 2012

Es werden die „Kern“-Parameter BMI bzw. BMI-Perzentile, FEV<sub>1</sub> (% des Normwertes nach Wang-Hankinson) und MEF<sub>25</sub> (% des Normwertes nach Zapletal für Kinder und Jugendliche bzw. EKGs nach Quanjer für Erwachsene) für Deutschland insgesamt sowohl tabellarisch, als auch grafisch (Boxplots) dargestellt.

Rankingdiagramme für Einrichtungsvergleiche werden zur Qualitätsentwicklung in den Ambulanzstatistiken angeboten und genutzt (siehe Kapitel 11).

In den nachfolgenden Unterkapiteln zum BMI und Perzentile (siehe Kap. 6.5.1.) und zur Lungenfunktion (siehe Kap. 6.5.2.) werden altersstratifizierte (zum Teil auch geschlechtsspezifisch) Gesamtdarstellungen vorgenommen

## 6.5.1 BMI, Perzentile

### Patienten unter 18 Jahre

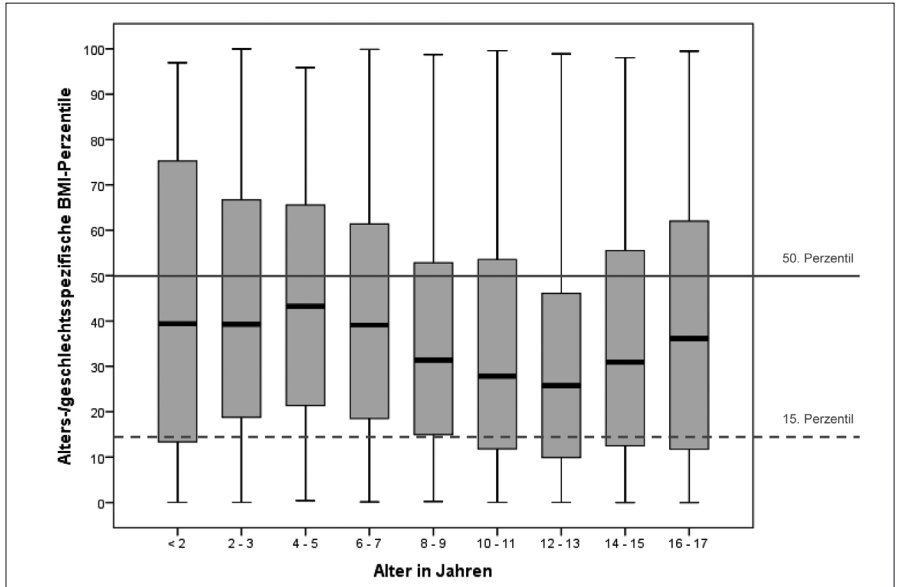
Für die Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre wird der Status der körperlichen Entwicklung mittels alters- und geschlechtsspezifischer Perzentilwerte (nach Kromeyer-Hauschild 2001) und des Body-Mass-Index (BMI) beurteilt. Dazu werden als Referenz die 15. und die 50. Perzentile genutzt (siehe Tab. 6.11)

**Tab 6.11: BMI für alle Patienten unter 18 Jahre**

Alter (Jahre)	Ohne BMI		< 15. Perzentile		≥ 15. Perzentile		≥ 50. Perzentile		Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl (n)
	n	%	n	%	n	%	n	%			
< 2	8	4,6	45	25,7	122	69,7	69	39,4	43,47	31,48	175
2 - 3	9	4,6	41	20,8	147	74,6	72	36,5	42,77	28,44	197
4 - 5	7	2,9	42	17,1	196	80,0	103	42,0	43,77	25,94	245
6 - 7	3	1,0	57	19,9	227	79,1	113	39,4	41,22	25,96	287
8 - 9	3	1,2	65	25,4	188	73,4	71	27,7	35,93	24,64	256
10 - 11	1	,3	99	34,0	191	65,6	84	28,9	34,22	27,03	291
12 - 13	4	1,3	98	31,2	212	67,5	67	21,3	31,55	25,33	314
14 - 15	2	,6	100	27,9	257	71,6	111	30,9	35,48	26,42	359
16 - 17	2	,6	95	29,0	231	70,4	114	34,8	38,98	29,23	328
<b>Gesamt</b>	<b>39</b>	<b>1,6</b>	<b>642</b>	<b>26,2</b>	<b>1.771</b>	<b>72,2</b>	<b>804</b>	<b>32,8</b>	<b>37,96</b>	<b>27,28</b>	<b>2.452</b>

Die mittleren BMI-Perzentilwerte unterscheiden sich zwischen den Altersgruppe 12-13 Jahre und unter 8 Jahre signifikant ( $p < 0,05$ ) (siehe Tab. 6.11 und Abb. 6.4).

Abb. 6.4: BMI-Perzentile für alle Patienten unter 18 Jahre



### Erwachsene Patienten (18 Jahre und älter)

Der Body-Mass-Index (BMI) = Körpergewicht (kg) : Körpergröße<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) wird für erwachsene Patienten nach Müller [Müller 1993] in die nachfolgenden Kategorien: Normal ( $19 \leq \text{BMI} < 25$ ) und Unterernährung der Stufen I - III ( $\text{BMI} < 19$ ), eingeteilt.

**Tab 6.12a: BMI für alle Patienten ab 18 Jahre**

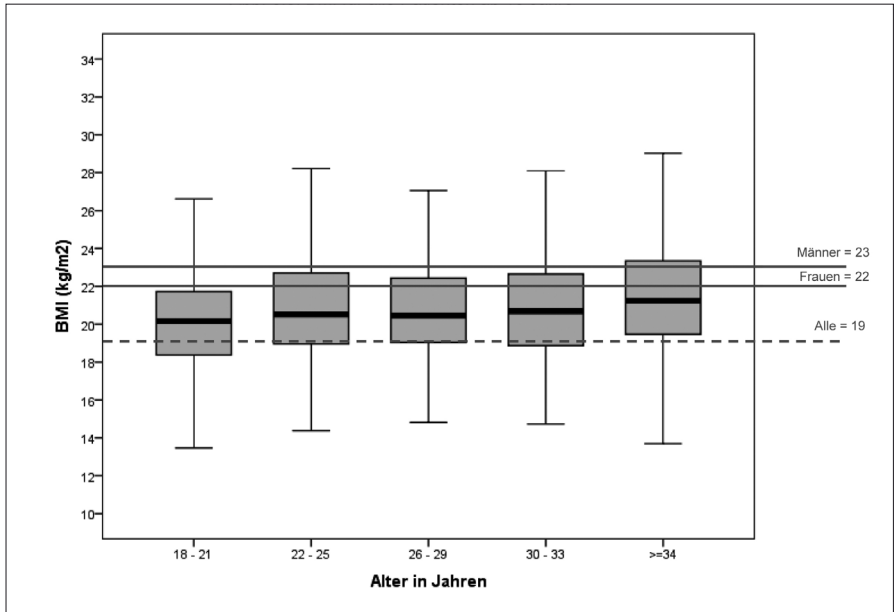
Alter (Jahre)	Ohne BMI		BMI < 19		BMI ≥ 19		Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl (n)
	n	%	n	%	n	%			
18-21	13	2,3	184	32,6	367	65,1	20,30	2,80	564
22-25	10	1,9	134	25,0	393	73,2	20,92	2,95	537
26-29	17	4,0	99	23,4	307	72,6	20,81	2,83	423
30-33	9	2,4	95	25,1	274	72,5	21,03	3,06	378
≥ 34	31	4,1	133	17,6	593	78,3	21,62	3,15	757
<b>Gesamt</b>	<b>80</b>	<b>3,0</b>	<b>645</b>	<b>24,3</b>	<b>1934</b>	<b>72,7</b>	<b>20,98</b>	<b>3,01</b>	<b>2.659</b>

**Tab. 6.12b: BMI ≥ 23 Männer und BMI ≥ 22 Frauen**

Die mittleren BMI-Werte der Patienten in den Altersklassen zwischen 18 und 33 Jahre unterscheiden sich signifikant ( $p < 0,01$ ) zu der Altersgruppe über 34 Jahre (siehe Tab. 6.12a).

Alter (Jahre)	BMI ≥ 23 Männer		BMI ≥ 22 Frauen	
	n	%	n	%
18-21	46	16,4	60	21,2
22-25	82	27,5	49	20,5
26-29	50	23,8	41	19,2
30-33	48	24,1	45	25,1
≥ 34	141	34,4	98	28,2
<b>Gesamt</b>	<b>367</b>	<b>26,3</b>	<b>293</b>	<b>23,2</b>

Abb. 6.5: BMI für alle Patienten ab 18 Jahre



## 6.5.2 Lungenfunktion

Lungenfunktionsdaten werden nur von Patienten, die mindestens sechs Jahre alt sind, ausgewertet. Zur Beurteilung der Lungenfunktion werden die Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) nach Wang-Hankinson und der maximale expiratorische Fluss bei 25% der Vitalkapazität ( $MEF_{25}$ ) nach Zapletal für Kinder und Jugendliche bzw. EGKS nach Quanjer für Erwachsene entsprechend Geschlecht und Körpergröße normiert.

**Als normale Lungenfunktionen gelten in dieser Auswertung:**

- $FEV_1 \geq 80\%$  des Normwertes bzw.
- $MEF_{25} \geq 60\%$  des Normwertes als Qualitätsindikatoren

### Einsekundenkapazität FEV<sub>1</sub>:

Für 1.181 Kinder und Jugendliche (64,4%) und 602 der Erwachsenen (22,6%) liegen normale FEV<sub>1</sub>-Werte vor (siehe Tab. 6.13 und 6.14).

**Tab 6.13: FEV<sub>1</sub> (%) für alle Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahre**

Alter (Jahre)	Ohne FEV <sub>1</sub>		FEV <sub>1</sub> < 80%		FEV <sub>1</sub> ≥ 80%		Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl (n)
	n	%	n	%	n	%			
6-7	10	3,5	58	20,2	219	76,3	93,95	17,82	287
8-9	4	1,6	62	24,2	190	74,2	90,75	17,73	256
10-11	3	1,0	77	26,5	211	72,5	89,59	19,73	291
12-13	6	1,9	108	34,4	200	63,7	85,45	22,09	314
14-15	6	1,7	140	39,0	213	59,3	82,71	22,20	359
16-17	5	1,5	175	53,4	148	45,1	76,48	22,17	328
<b>Gesamt</b>	<b>34</b>	<b>1,9</b>	<b>620</b>	<b>33,8</b>	<b>1.181</b>	<b>64,4</b>	<b>86,01</b>	<b>21,34</b>	<b>1.835</b>

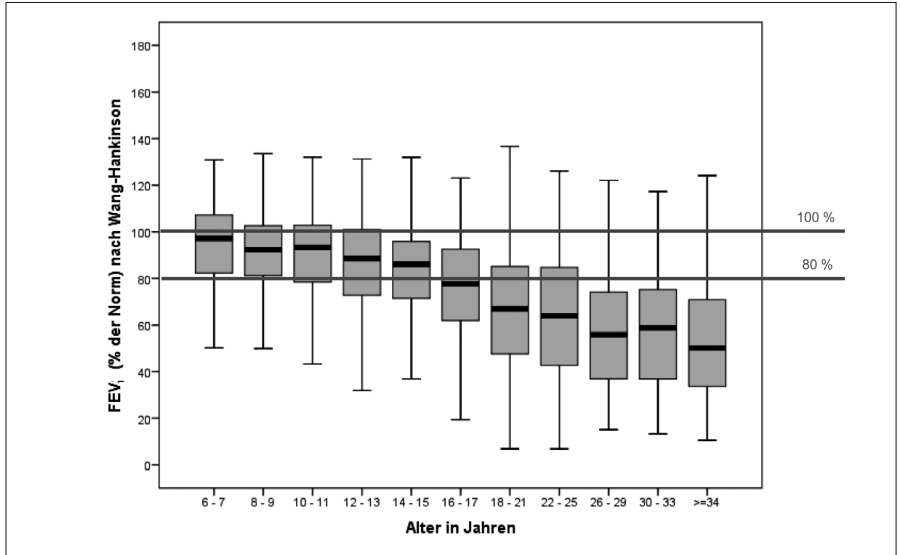
Die mittlere FEV<sub>1</sub> (in Prozent der Norm) unterscheidet sich signifikant (p<0,01) zwischen der Altersklassen 16-17 Jahre und allen anderen Altersklassen (siehe Tab. 6.13 und Abb. 6.6).

**Tab 6.14: FEV<sub>1</sub> (%) für alle Patienten ab 18 Jahre**

Alter (Jahre)	Ohne FEV <sub>1</sub>		FEV <sub>1</sub> < 80%		FEV <sub>1</sub> ≥ 80%		Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl (n)
	n	%	n	%	n	%			
18-21	22	3,9	371	65,8	171	30,3	67,09	24,84	564
22-25	17	3,2	364	67,8	156	29,1	64,01	25,07	537
26-29	22	5,2	316	74,7	85	20,1	57,44	24,85	423
30-33	13	3,4	290	76,7	75	19,8	57,76	24,64	378
≥ 34	30	4,0	612	80,8	115	15,2	53,92	24,06	757
<b>Gesamt</b>	<b>104</b>	<b>3,9</b>	<b>1.953</b>	<b>73,4</b>	<b>602</b>	<b>22,6</b>	<b>59,87</b>	<b>25,15</b>	<b>2.659</b>

Die mittlere FEV<sub>1</sub> (in Prozent der Norm) unterscheidet sich signifikant (p<0,01) zwischen der Altersgruppe unter 26 Jahre und den älteren Altersgruppen (siehe Tab. 6.14 und Abb. 6.6).

Abb. 6.6: FEV<sub>1</sub> (%) für alle Patienten



## Maximaler expiratorische Fluss bei 25% der Vitalkapazität (MEF<sub>25</sub>)

Für 840 Kinder und Jugendliche (45,8%) und 328 der Erwachsenen (12,3%) sind die %-Normwerte normal (siehe Tab. 6.15 und 6.16).

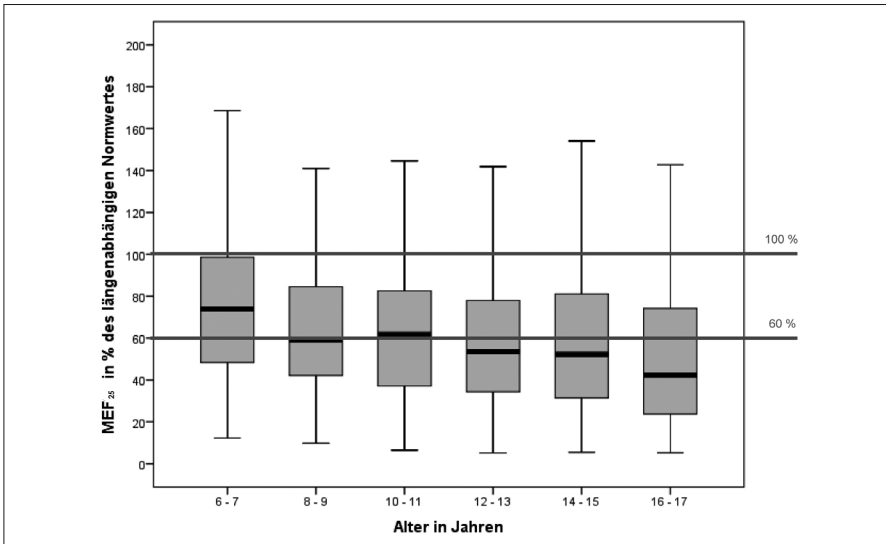
Tab 6.15: MEF<sub>25</sub> (%) für alle Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahr

Alter (Jahre)	Ohne MEF <sub>25</sub>		MEF <sub>25</sub> < 60%		MEF <sub>25</sub> ≥ 60%		Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl (n)
	n	%	n	%	n	%			
6-7	9	3,1	102	35,5	176	61,3	76,02	35,54	287
8-9	4	1,6	131	51,2	121	47,3	64,97	32,27	256
10-11	7	2,4	135	46,4	149	51,2	62,43	31,12	291
12-13	9	2,9	176	56,1	129	41,1	58,20	32,75	314
14-15	7	1,9	204	56,8	148	41,2	58,44	36,07	359
16-17	8	2,4	203	61,9	117	35,7	51,85	34,82	328
<b>Gesamt</b>	<b>44</b>	<b>2,4</b>	<b>951</b>	<b>51,8</b>	<b>840</b>	<b>45,8</b>	<b>61,50</b>	<b>34,68</b>	<b>1.835</b>



Bei  $MEF_{25}$  (in Prozent der Norm) unterscheiden sich die mittleren Werte der Altersgruppe 6-7 Jahre von denen aller älteren Altersgruppen signifikant ( $p < 0,01$ ) (siehe Tab. 6.15 und Abb. 6.7).

**Abb. 6.7:  $MEF_{25}$  (%) für alle Patienten im Alter von 6 bis unter 18 Jahre**

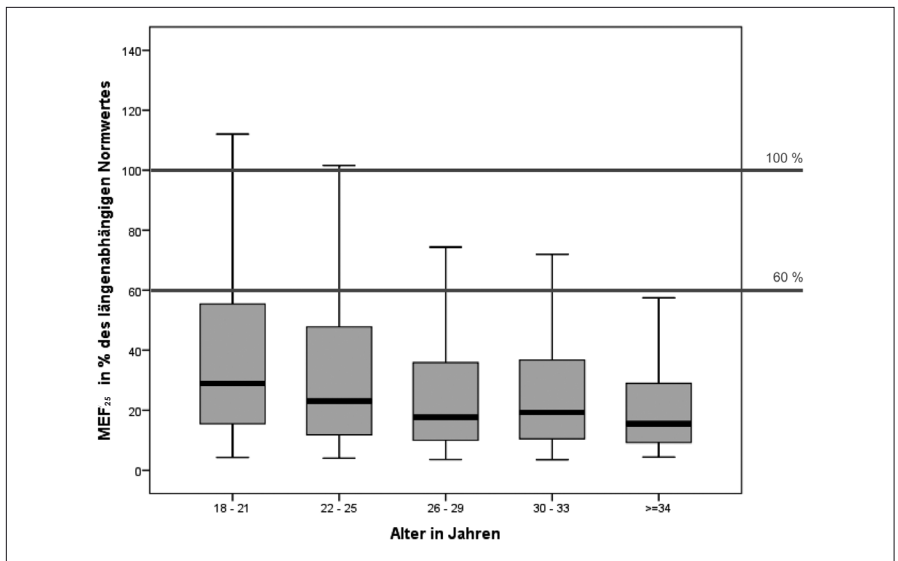


**Tab 6.16: MEF<sub>25</sub> (%) für alle Patienten ab 18 Jahre**

Alter (Jahre)	Ohne MEF <sub>25</sub>		MEF <sub>25</sub> < 60%		MEF <sub>25</sub> <sup>3</sup> 60%		Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl (n)
	n	%	n	%	n	%			
18-21	28	5,0	414	73,4	122	21,6	38,74	30,55	564
22-25	42	7,8	420	78,2	75	14,0	32,70	28,02	537
26-29	47	11,1	341	80,6	35	8,3	26,39	23,44	423
30-33	36	9,5	304	80,4	38	10,1	27,93	25,92	378
≥ 34	55	7,3	644	85,1	58	7,7	24,13	24,18	757
<b>Gesamt</b>	<b>208</b>	<b>7,8</b>	<b>2.123</b>	<b>79,8</b>	<b>328</b>	<b>12,3</b>	<b>29,93</b>	<b>27,16</b>	<b>2.659</b>

Der mittlere MEF<sub>25</sub> (in Prozent der Norm) in der Altersgruppe unter 26 Jahren unterscheidet sich signifikant ( $p < 0,01$ ) von den Altersgruppen über 33 Jahre (siehe Tab. 6.16 und Abb. 6.8).

**Abb. 6.8: MEF<sub>25</sub> (%) für alle Patienten ab 18 Jahre**



### 6.5.3 Immunglobulin G (IgG)

Von Pilgrim et al. [1975] und Harrison [2001] liegen modifizierte Normalwerte für Immunglobuline im Serum (g/l) für Kinder und Jugendliche bzw. für Erwachsene vor. Es wird untersucht, wie hoch der Anteil der CF-Patienten mit einem Immunglobulin G im Normalbereich (= Mittelwert  $\pm$  2 x Standardabweichung ist) (siehe Tab. 6.17 und 6.18).

**Tab 6.17: IgG für alle Patienten unter 18 Jahre**

Alter (Jahre)	Ohne IgG		IgG < 2s		-2s ≤ IgG ≤ 2s		IgG > 2s		Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl (n)
	n	%	n	%	n	%	n	%			
< 2	57	32,6	17	9,7	96	54,9	5	2,9	5,11	5,04	175
2-3	45	22,8	16	8,1	128	65,0	8	4,1	6,26	2,58	197
4-5	44	18,0	21	8,6	169	69,0	11	4,5	7,66	2,70	245
6-7	39	13,6	25	8,7	198	69,0	25	8,7	8,51	3,30	287
8-9	32	12,5	18	7,0	157	61,3	49	19,1	9,32	3,66	256
10-11	42	14,4	21	7,2	160	55,0	68	23,4	10,02	5,25	291
12-13	55	17,5	24	7,6	132	42,0	103	32,8	10,94	4,74	314
14-15	54	15,0	38	10,6	176	49,0	91	25,3	11,71	4,64	359
16-17	45	13,7	26	7,9	167	50,9	90	27,4	12,48	5,09	328
<b>Gesamt</b>	<b>413</b>	<b>16,8</b>	<b>206</b>	<b>8,4</b>	<b>1.383</b>	<b>56,4</b>	<b>450</b>	<b>18,4</b>	<b>9,67</b>	<b>4,80</b>	<b>2.452</b>

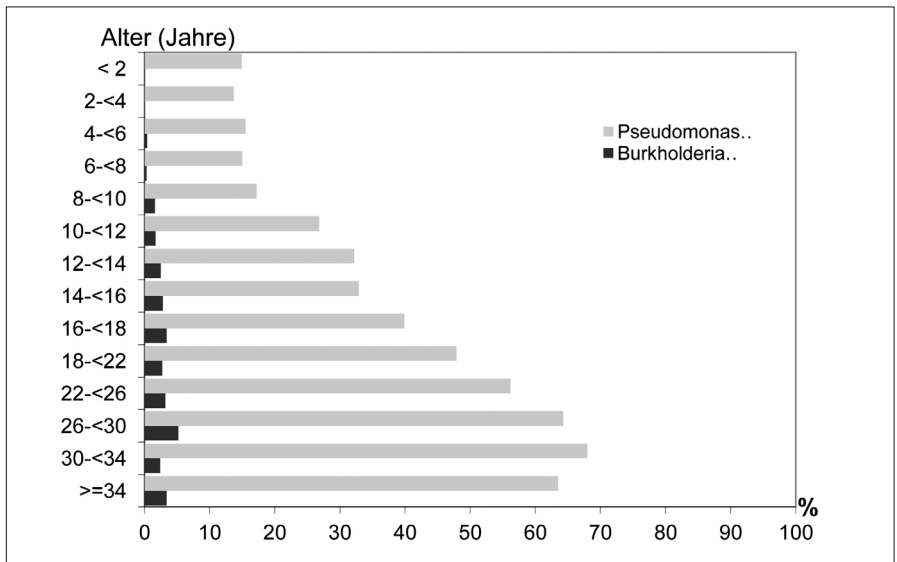
**Tab 6.18: IgG für alle Patienten ab 18 Jahre**

Alter (Jahre)	Ohne IgG		IgG < 2s		-2s ≤ IgG ≤ 2s		IgG > 2s		Mittelwert	Standardabweichung	Anzahl (n)
	n	%	n	%	n	%	n	%			
18-21	100	17,7	27	4,8	268	47,5	169	30,0	13,86	4,66	564
22-25	91	16,9	25	4,7	247	46,0	174	32,4	14,19	4,69	537
26-29	75	17,7	17	4,0	187	44,2	144	34,0	14,64	5,33	423
30-33	69	18,3	24	6,3	163	43,1	122	32,3	14,14	4,71	378
≥ 34	147	19,4	54	7,1	362	47,8	194	25,6	13,60	4,55	757
<b>Gesamt</b>	<b>482</b>	<b>18,1</b>	<b>147</b>	<b>5,5</b>	<b>1.227</b>	<b>46,1</b>	<b>803</b>	<b>30,2</b>	<b>14,02</b>	<b>4,76</b>	<b>2.659</b>

## 6.5.4 Mikrobiologie

Eine Keimbesiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* (PSA) ist bei den Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren in 24,7% der Fälle zu finden und zwar von 14,7% in Alter unter 6 Jahre bis zu 39,9% bei den 16- bis 17-Jährigen. Bei den Erwachsenen liegt die Rate bei 59,5%. Eine Besiedelung mit *Burkholderia cepacia* liegt bei den CF-Patienten unter 18 Jahren in 1,6% der Fälle vor (in den höheren Altersklassen zwischen 2,5% - 3,4%). Bei den Erwachsenen liegt die Rate bei 3,3%.

Abb. 6.9: Patienten mit positivem mikrobiologischen Befund in Prozent



## 6.5.5 Komplikationen, Sonderprobleme

Nur bei 418 (17,0%) der 2.452 Patienten unter 18 Jahren wurden keine Komplikationen oder Sonderprobleme gemeldet. Von 2.659 Patienten, die 18 Jahre und älter sind, wurden 277-mal (10,4%) keine Probleme gemeldet. Die aufgetretenen wesentlichen Probleme sind in den Tabellen 6.19 bis 6.21 erfasst. Bei 4 CF-Patientinnen bestand eine Schwangerschaft.

*Anmerkung: Insbesondere die geänderte Erfassung der Diagnosen (Komplikationen, Sonderprobleme) mittels ICD in der neuen Ambulanzsoftware MUKO.dok und die noch nicht abgeschlossene Umstellung inklusive der erforderlichen Nacharbeiten durch die Ambulanzen beeinflusst die Ergebnisse dieses Abschnitts in einigen Teilen.*

**Tab 6.19: Pulmonale Komplikationen**

	Patienten unter 18 Jahre		Patienten 18 Jahre und älter		Alle Patienten	
	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)
ABPA	93	3,8	244	9,2	337	6,6
Pneumothorax	0		24	0,9	24	0,5
Massive Hämoptoe	11	0,4	135	5,1	146	2,9
Tuberkulose	0		1	<0,1	1	<0,1

**Tab 6.20: Gastrointestinale Komplikationen**

	Patienten unter 18 Jahre		Patienten 18 Jahre und älter		Alle Patienten	
	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)
Exokrine Pankreasinsuffizienz	1.915	78,1	2.134	80,3	4.049	79,2
Hepatobiliäre Komplikationen	565	23,0	868	32,6	1.433	28,0
Diabetes mellitus	110	4,5	773	29,1	883	17,3
Distale intestinale Obstruktion	53	2,2	107	4,0	160	3,1

**Tab 6.21: Nasenpolypen-OP und sonstige begleitende Erkrankungen**

	Patienten unter 18 Jahre		Patienten 18 Jahre und älter		Alle Patienten	
	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)	Anzahl (n)	Relativer Anteil (%)
<b>Nasenpolypen-OP</b>	215	8,8	333	12,5	548	10,7

*Hinweis:*

*Mit den erweiterten Dokumentationsmöglichkeiten mittels MUKO.dok zur Therapie werden zukünftig im Berichtsband auch wieder tabellarische Darstellungen der Therapiegruppen (letztmals im Berichtsband 2000, S. 25/26) erfolgen (derzeit ist es aufgrund nicht ausreichender Dokumentationsqualität noch nicht möglich; Nachbearbeitung erforderlich).*

# 7. ZUSAMMENFASSUNG

## 7.1 Executive Summary

M. Stern

### **CF quality assurance in Germany: data from 1995-2012**

The German CF quality assurance project exists since 1995. In addition to providing a basic registry, it has generated demographic data, it has established a national CF network and it gives structure to quality management. The overall aim is to improve quality of life and survival in CF patients. For this purpose a close cooperation has been set up between CF institutions, the Centre for Quality and Management in Healthcare (ZQ) in Hannover and the German patient organisation Mukoviszidose e.V. (Project Board: Therapy support and quality). Work is based on informed consent and full data protection. Data collection is achieved electronically (MUKO.dok). In step I, lung function, nutrition, microbiology data and therapy groups are evaluated (all patients), in step II, a smaller group of patients is evaluated more completely including therapy details. Step II evaluation is a firm basis for the German benchmarking project (3.321 patients, 31 centres).

As of 2012, 9.058 patients have been treated by 80 centres. Retrospectively, annual return is 71,0%. Median cumulative survival is currently 39 years in Germany. Demographic, nutritional and lung function data are given for Germany in general and as 10-years-trends. Mortality analysis and longitudinal data are included. A centre report is distributed individually, giving clues for quality improvement to centre directors. Several tools for quality management have been generated by the current project (centre certification, quality groups, guidelines and consensus papers, benchmarking, public reporting). The German quality assurance project is a partner in the European ECFS registry. We are grateful to all participating centres, to Christiane Herzog Foundation and to Mukoviszidose e.V. for their continuous support.

Tab. 7.1. Results 2012 (percents patients); BMI: body mass index; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second; MEF<sub>25</sub>: maximal expiratory flow 25%; PA: Pseudomonas aeruginosa

parameter	patients < 6 years (n=617)	patients 6 bis <18 years (n=1.835)	patients >=18 years (n=2.659)
BMI ≥ 15. Percentile	75,4%	71,2%	-
BMI ≥ 50. Percentile	39,5%	30,5%	-
no data	3,9%	0,8%	-
BMI ≥ 19	-	-	72,7%
no data	-	-	3,0%
FEV <sub>1</sub> ≥ 80%	-	64,4%	22,6%
no data	-	1,9%	3,9%
MEF <sub>25</sub> ≥ 60%	-	45,8%	12,3%
no data	-	2,4%	7,8%
P. aeruginosa negative	85,3%	69,4%	32,3%
no data	3,2%	2,4%	8,1%

## 7.2 ZUSAMMENFASSUNG STANDARD-STATISTIK STUFE I

M. Stern

### Qualitätssicherung Mukoviszidose in Deutschland: Daten 1995-2012

Das deutsche Projekt Qualitätssicherung Mukoviszidose existiert seit 1995. Zusätzlich zur Registerfunktion hat es demographische Daten zusammengetragen, es hat ein nationales Mukoviszidose-Netzwerk etabliert, und es liefert die Grundstruktur für das Qualitätsmanagement. Das Gesamtziel ist es, die Lebensqualität und das Überleben der Mukoviszidose-Patienten zu verbessern. Für diesen Zweck wurde eine enge Kooperation zwischen den Mukoviszidose-Einrichtungen, dem Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen Hannover (ZQ) und dem Mukoviszidose e.V. Bonn



etabliert (Beirat: Therapieförderung und Qualität 2008). Das Projekt basiert auf Patientenaufklärung, Einverständniserklärung und Datenschutz. Die Datensammlung erfolgt elektronisch (MUKO.dok). In Stufe I werden Lungenfunktion, Ernährung, Mikrobiologie und Therapiegruppen evaluiert (alle Patienten). In Stufe II wird eine kleinere Patientengruppe vollständig evaluiert, inklusive Therapiedetails. Stufe II bietet die Datengrundlage für das deutsche Benchmarking-Projekt (3.321 Patienten, 31 Einrichtungen). Im Jahr 2012 wurden 9.058 Patienten von 80 Einrichtungen betreut. Der jährliche Rücklauf ist 71,0%. Die mediane kumulative Überlebenschance ist derzeit mindestens 39 Jahre. Demographische Ernährungs- und Lungenfunktionsdaten werden generell und als 10-Jahres-Trends für Deutschland aufgeführt. Mortalitätsanalyse und Längsschnittdaten werden angegeben. Ein Ambulanzbericht wird individuell verteilt. Er liefert Anhaltspunkte für die Qualitätsverbesserung an die Einrichtungsleiter. Verschiedene Instrumente des Qualitätsmanagements wurden aus dem laufenden Projekt generiert (Zentrumszertifizierung, Qualitätsgruppen, Leitlinien und Konsensuspapiere, Benchmarking, Public Reporting). Das deutsche Qualitätssicherungsprojekt ist Partner im europäischen CF-Register (ECFS). Wir danken allen Teilnehmern, der Christiane Herzog Stiftung und dem Mukoviszidose e.V. für ihre kontinuierliche Unterstützung.

**Tab 7.2: Ergebnisqualität für den Beobachtungszeitraum 01.01.2012 bis 31.12.2012**

Parameter	Patienten < 6 Jahre (n=617)	Patienten 6 bis <18 Jahre (n=1.835)	Patienten ≥18 Jahre (n=2.659)
BMI ≥ 15. Perzentile	75,4%	71,2%	-
BMI ≥ 50. Perzentile	39,5%	30,5%	-
ohne Angabe	3,9%	0,8%	-
BMI ≥ 19	-	-	72,7%
ohne Angabe	-	-	3,0%
FEV <sub>1</sub> ≥ 80%	-	64,4%	22,6%
ohne Angabe	-	1,9%	3,9%
MEF <sub>25</sub> ≥ 60%	-	45,8%	12,3%
ohne Angabe	-	2,4%	7,8%
P. aeruginosa negativ	85,3%	69,4%	32,3%
ohne Angabe	3,2%	2,4%	8,1%

Tab 7.3: „Highlights“ der Ergebnisse 1995, 1999, 2003 und 2008 bis 2012 in Deutschland

Parameter	Deutschland 1.9.-31.12. 1995 <sup>1)</sup>	Deutschland 1.1.-31.12. 1999 <sup>1)</sup>	Deutschland 1.1.-31.12. 2003 <sup>1)</sup>	Deutschland 1.1.-31.12. 2008
Patientenzahl	2.296	5.203	6.308	7.644
Neu diagnostiziert	165	114	79	119
Anteil neu diagnostizierter Patienten	7,2%	2,2%	1,3%	1,6%
Mittleres Alter bei Diagnose	3,6 Jahre	4,8 Jahre	4,6 Jahre	3,2 Jahre
Median des Alters bei Diagnose	1,2 Jahre	1,2 Jahre	1,0 Jahre	0,5 Jahre
Sterbefälle	32	41	38	79
Mortalitätsrate (bezogen auf die in dem Jahr beobachteten Fälle)	1,2 pro 100	1,2 pro 100	0,6 pro 100	1,6 pro 100
Median des Überlebens	-	31,6	36,4	34,6
Mittleres Alter**	13,8 Jahre	16,3 Jahre	18,7 Jahre	19,1 Jahre
Median des Alters**	12,6 Jahre	15,0 Jahre	17,6 Jahre	17,9 Jahre
Anteil Patienten $\geq$ 18 Jahre**	29,6%	40,8%	50,1%	49,4%
Zahl der Patienten $\geq$ 18 Jahre**	660	2.028	2.981	2.541
Geschlecht (männlich)	52,4%	52,3%	52,3%	51,6%
Mittleres LSG für Patienten < 18 Jahre	96,9	97,9	97,7	98,2
Mittlerer BMI-Perzentilwert für Patienten < 18 Jahre	-	-	-	-
Mittlerer BMI für Patienten <sup>1)</sup> 18 Jahre	19,6	20,1	20,3	20,7
Mittleres VC in% der Norm	78	80,3	80,2	82,3
Mittleres FEV <sub>1</sub> in% der Norm	73,4	75,4	74,3	74,4
Mittleres MEF <sub>25</sub> in% der Norm	51,1	54,5	45,3	46,6
<b>Mikrobiologie</b>				
P. aeruginosa positiv	56,9%	52,1%	51,5%	40,0%
B. cepacia positiv	2,4%	1,8%	2,2%	2,3%
Genotyp bestimmt	76,1%	80,2%	82,7%	84,5%
Pankreasenzyme	90,5%	60,3%	92,6%	90,0%
Teilnehmende Einrichtungen	62	85	89	93

Deutschland 1.1.-31.12. 2009	Deutschland 1.1.-31.12. 2010	Deutschland 1.1.-31.12. 2011	Deutschland 1.1.-31.12. 2012
7.978	8.362	8.661	9.058
85	99	88	119
1,1%	1,2%	1,0%	2,3
3,8 Jahre	5,3 Jahre	4,8 Jahre	4,8 Jahre
1,1 Jahre	1,5 Jahre	0,6 Jahre	0,6 Jahre
66	59	61	63
1,2 pro 100	1,1 pro 100	1,2 pro 100	1,2 pro 100
36,3	38,6	38,1	40,0
19,1 Jahre	19,8 Jahre	20,2 Jahre	20,4 Jahre
18,8 Jahre	18,0 Jahre	18,5 Jahre	19,0 Jahre
50,6%	50,1%	51,3%	52,0%
2.529	2.350	2.504	2.659
51,7%	51,9%	51,7%	51,6
-	-	-	-
37,5	36,8	38,1	37,96
20,8	20,8	20,9	20,98
-	-	-	-
69,3	68,8	69,9	70,7
44,1	36,3	37,1	35,9
49,9%	45,3%	41,4%	42,8
2,5%	3,0%	2,6%	2,5%
84,5%	85,1%	81,4%	81,2%
82,3%	80,7%	83,6%	84,4%
82	79	80	80

*\*) Eventuelle Abweichungen zu den jährlichen Berichten von 1995 bis 2008 resultieren aus dem unterschiedlichen Datenstand. Die Daten der Jahrgänge 1995 und 1999 entsprechen dem Datenstand vom 31.08.2000, der Jahrgang 2003 dem Datenstand vom 01.08.2005 und die Jahrgänge ab 2008 entsprechen dem jeweiligen Datenstand bei Abschluss des Jahrgangs des Folgejahres*

*\*\*\*) am 31.12. des jeweiligen Jahres als nicht verstorben gemeldet (bis zum Jahrgang 2004). Alle Patienten mit Verlaufsdokumentation im jeweiligen Jahr (ab Jahrgang 2007)*

Das mittlere Alter der CF-Patienten und der Anteil der Erwachsenen stiegen von 1995 bis 2012 kontinuierlich an (siehe Abb. 6.2). Für das Jahr 2012 sind bisher 63 verstorbene Patienten gemeldet worden. Mit 95%iger Sicherheit liegt der Median der Überlebenschancen in 2012 bei mindestens 39 Jahren (siehe Kap. 8.1 Abb. 8.4).

Ausgewählte 10-Jahres-Trends (2002-2012) sind für demografische Parameter, Lungenfunktion und Body Mass Index in Kapitel 5 dargestellt.

Die in den Berichtsbänden der Vorjahre vorgenommenen tabellarischen internationalen Vergleiche entfallen. Dafür ist an dieser Stelle auf entsprechende Quellen mit Vergleichsdaten hingewiesen.

**Tab. 7.4 Internationale Daten-Quellen**

<b>Australien</b>	CYSTIC FIBROSIS IN AUSTRALIA <a href="http://www.cysticfibrosis.org.au/projects/dataregistry/">http://www.cysticfibrosis.org.au/projects/dataregistry/</a>
<b>Frankreich</b>	Bilan des données <a href="http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/r/registrede lamuco.php">http://www.vaincrelamuco.org/ewb_pages/r/registrede lamuco.php</a>
<b>Großbritannien</b>	UK CF Registry Annual Data Report <a href="http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/cfregistryreports/">http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/cfregistryreports/</a>
<b>Irland</b>	Cystic Fibrosis Registry of Ireland (CFRI) Annual Report <a href="http://www.cfri.ie/publications.php">http://www.cfri.ie/publications.php</a>
<b>USA</b>	Cystic Fibrosis Patient Registry - Annual Data Report <a href="http://www.cff.org/LivingWithCF/QualityImprovement/PatientRegistryReport/">http://www.cff.org/LivingWithCF/QualityImprovement/PatientRegistryReport/</a>

**Wir danken allen beteiligten Einrichtungen und ihren Patientinnen und Patienten für die Überlassung ihrer Daten.**

# **B**

## **SPEZIELLE ERGEBNISSE**

## 8. SONDERAUSWERTUNG MORTALITÄT

### 8.1 ALLGEMEINES

Für die Zeit von Januar 1995 bis Dezember 2012 wurden 1016 CF-Patienten (inklusive 108 nach Tx verstorbene Patienten) als verstorben gemeldet.

Tab. 8.1: Übersicht über die von 1995 bis 2012 verstorbenen Patienten

	Zahl der Verstorbenen	Davon männlich in %	Verstorbene unter 18 Jahre in %	Mittleres Alter aller Verstorbenen (± SD)	Median Sterbealter	Mittleres Alter der verstorbenen männlichen Patienten (± SD)	Mittleres Alter der verstorbenen weiblichen Patienten (± SD)
1995	29	58,6	41,4	19,9 (7,0)	18,1	20,1 (8,4)	19,6 (4,7)
1996	45	42,2	20,0	22,1 (7,3)	24,0	22,3 (9,0)	22,0 (5,8)
1997	56	58,9	28,6	22,7 (7,2)	23,4	24,0 (7,0)	20,9 (7,4)
1998	59	61,0	27,1	22,9 (8,4)	23,8	23,3 (8,3)	22,1 (8,6)
1999	56	50,0	25,0	23,1 (8,6)	22,4	22,3 (8,2)	23,9 (9,1)
2000	44	36,4	34,1	21,1 (8,5)	21,9	25,5 (9,2)	18,5 (7,0)
2001	47	48,9	23,4	23,8 (7,2)	22,9	25,3 (8,0)	22,4 (6,3)
2002	53	49,1	9,4	25,3 (9,4)	24,8	24,4 (11,2)	26,2 (7,5)
2003	52	50,0	30,8	24,3 (10,1)	22,7	27,0 (10,6)	21,5 (9,0)
2004	53	41,5	18,9	25,9 (8,7)	24,3	25,9 (8,7)	25,9 (8,8)
2005	77	55,8	14,3	26,6 (9,8)	26,0	27,8 (9,0)	25,0 (10,5)
2006	63	49,2	12,7	29,5 (12,1)	27,8	30,8 (10,5)	28,3 (13,5)
2007	54	53,7	5,6	29,5 (9,1)	28,1	30,3 (8,7)	28,6 (9,6)
2008	79	43,0	8,9	27,9 (9,4)	26,7	28,1 (9,0)	27,8 (9,9)
2009	66	45,5	4,5	27,1 (7,6)	25,3	29,1 (8,7)	25,4 (6,3)
2010	59	52,5	6,8	30,5 (11,2)	28,2	28,4 (9,3)	32,9 (12,8)
2011	61	54,1	8,2	28,7 (10,8)	26,4	29,2 (11,2)	28,1 (10,4)
2012	63	61,9	7,9	31,9 (13,2)	31,1	31,1 (11,5)	33,3 (15,6)

Die Tabellen 8.1 und 8.2 enthalten Angaben zu Alter und Geschlecht der Verstorbenen sowie zu den Todesursachen (SD = Standardabweichung, standard deviation).

*Anmerkung:*

*Mit dem Abschluss der Umstellung der Erfassung mittels der alten Ambulanzsoftware CFAS auf die neue Software MUKO.dok im Laufe des Jahres 2011 und weiteren Anpassungen in MUKO.dok haben insbesondere mehrere Benchmarking-Ambulanzen begonnen, ihr Dokumentationsprozedere zu intensivieren (speziell zeitnahe Dokumentation) und dabei auch ihre Patientenlisten zu aktualisieren (z. B. verstorbene und transplantierte Patienten): Da gleichzeitig im Projekt (AG Register, TFQ-Beirat) beschlossen wurde, transplantierte Patienten zukünftig auch post-Tx verpflichtend weiter zu erfassen, sind insbesondere diese Parameter für den Jahrgang 2011 und auch die letzten Jahrgänge wesentlich aktueller und vollständiger, was sich auch in den Ergebnissen dieses Kapitels 8.1 (speziell für die letzten Jahre) bemerkbar macht*

Tab. 8.2: Übersicht über die von 1995 bis 2012 verstorbenen Patienten

Todesursachen in % *						
	Nicht CF-relevant	CF-kardiopulmonal	CF-hepato-intestinal	CF-relevant - andere Ursache	Unbekannt	Letalität (pro 100 gemeldete Patienten und Jahr)
1995		93,1		10,3		1,2
1996	6,7	86,7	2,2	4,4		1,5
1997	3,6	82,1	7,1	7,1		1,7
1998	5,1	83,1	6,8	3,4	1,7	1,6
1999	3,6	80,4	8,9	7,1		1,5
2000	4,5	81,8		11,4	2,3	1,2
2001	4,3	91,5	2,1	2,1		1,2
2002	13,2	79,2	5,7	3,8		1,3
2003	7,7	76,9	1,9	13,5		1,1
2004	1,9	79,2	7,5	11,3		1,1
2005	5,2	66,2	7,8	19,5	2,6	1,5
2006	6,3	79,4	9,5	6,3	1,6	1,2
2007	1,9	83,3	7,4	1,9	5,6	1,0
2008	6,3	55,7	5,1	8,9	24,1	1,4
2009	1,5	65,2	3,0	1,5	28,8	1,3
2010	6,8	69,5	3,4	5,1	15,3	1,2
2011	4,9	65,6	11,5	9,8	8,2	1,2
2012	6,3	61,9	9,5	6,3	15,9	1,2

\*bis in das Jahr 2010 konnten mit der CFAS-Software auch Mehrfachnennungen vorgenommen werden



Von den insgesamt 1016 in den Jahren 1995 bis 2012 verstorbenen Patienten (108 nach Tx) sind 20 Patienten jünger als sieben Jahre (2%), 32 Patienten sind zwischen sieben und elf Jahre (3,1%) und 118 Patienten zwischen 12 und 17 Jahre alt (11,6%). Das bedeutet, dass 16,7% aller verstorbenen Patienten das 18. Lebensjahr nicht vollendeten (siehe Abb. 8.1). Speziell für das Jahr 2012 gilt, dass von den 63 verstorbenen Patienten fünf Patienten im Alter von 1, 2, 10, 11 und 12 Jahren verstarben. Die restlichen 58 Patienten verstarben im Alter von 18 bis 70 Jahren. Somit haben 7,9% aller in 2012 verstorbenen Patienten das 18. Lebensjahr nicht vollendet (siehe Abb. 8.1 und Tab. 8.1).

CF-Patienten sterben wesentlich früher als die übrige Bevölkerung in Deutschland. In den letzten fünf Jahren von 2008 bis 2012 waren 7,3% aller verstorbenen CF-Patienten jünger als 18 Jahre. Dabei zeigt sich eine deutlich abnehmende Tendenz von ca. 16% in 2001/2002 bis auf ca. 8,1% in 2011/2012. Dagegen waren 2009 weniger als 1% der in der deutschen Bevölkerung Verstorbenen jünger als 18 Jahre. Andererseits waren 39,6% der in den letzten fünf Jahren verstorbenen CF-Patienten in Deutschland 30 Jahre und älter.

Die Tabellen 8.2 und 8.3 zeigen, dass im Jahr 2012, wie auch schon in den Vorjahren, kardiopulmonale Probleme bei CF-Patienten aller Altersgruppen die dominierende Todesursache waren.

Abb. 8.1 Altersverteilung der von 1995 bis 2012 verstorbenen Patienten (Alter gerundet)

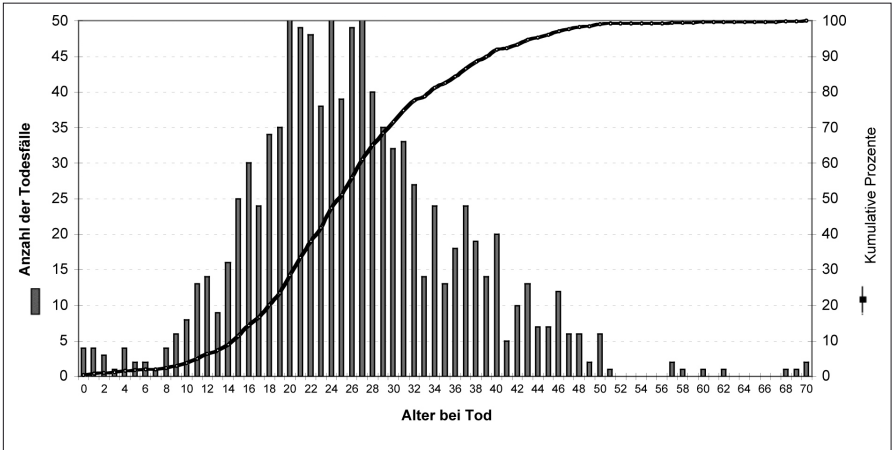
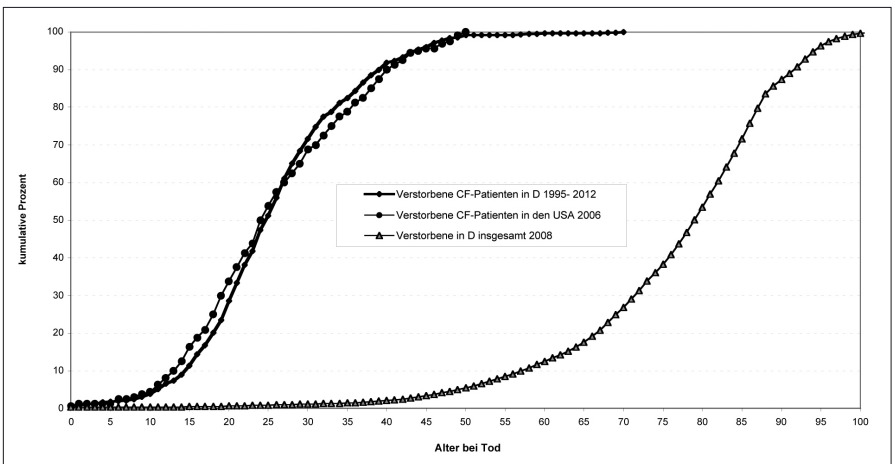


Abb. 8.2 Kumulative Altersverteilungen (jahrgangswise) der verstorbenen CF-Patienten in Deutschland (D) 1995 bis 2012, in den USA 2006 [Cystic Fibrosis Foundation 2008] und aller Verstorbenen in Deutschland [laut Auskunft des Statistischen Bundesamtes 2008].



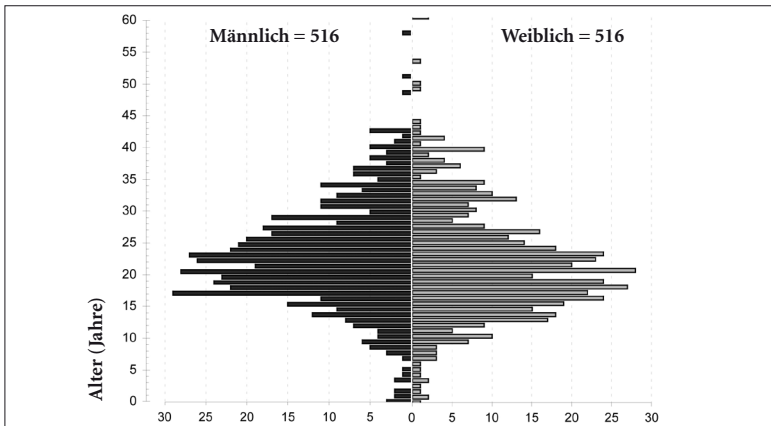
Tab. 8.3: Altersverteilung und Todesursachen von 1995 bis 2012

	unter 6 Jahre	6 - 11 Jahre	12 - 17 Jahre	18 - 23 Jahre	24 - 29 Jahre	≥ 30 Jahre
Anzahl der verstorbenen Patienten	20	32	118	255	270	321
Todesursache in % *						
Nicht CF-relevant	15,0		2,5	5,5	3,7	6,9
Kardiopulmonal	55,0	81,3	80,5	78,8	73,3	72,0
Hepato-intestinal	15,0	12,5	5,1	3,9	7,4	5,3
CF-relevant, andere Ursache	15,0	6,3	8,5	5,9	7,8	8,1
Unbekannt			5,1	6,7	7,8	8,1

\*bis in das Jahr 2010 konnten mit der CFAS-Software auch Mehrfachnennungen vorgenommen werden

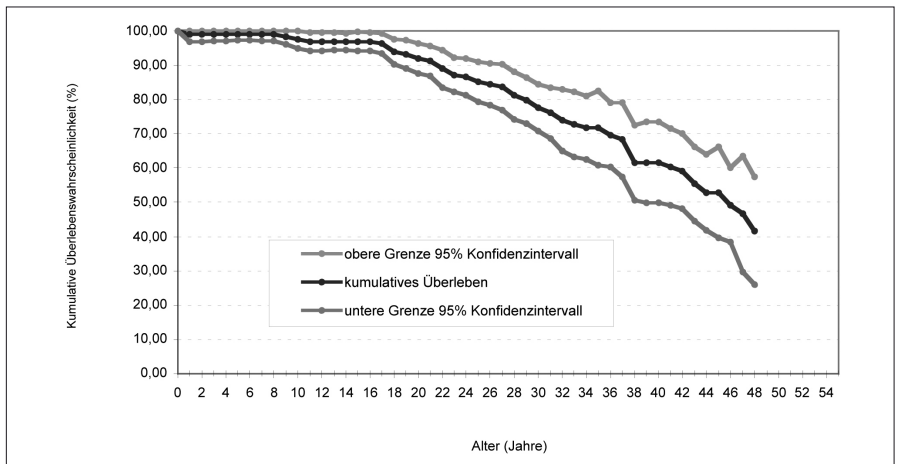
Das Sterbealter bei männlichen (26,8 Jahre) und weiblichen (25,5 Jahre) CF-Patienten unterscheidet sich signifikant ( $p=0,03$ , Abb. 8.3).

Abb. 8.3 Altersverteilung der von 1995 bis 2012 verstorbenen männlichen und weiblichen Patienten



Für das Jahr 2012 wurden bisher insgesamt 63 verstorbene CF-Patienten gemeldet. Der Anteil an sehr jung verstorbenen Patienten lag mit 1,9% wieder im Schwankungsbereich der Jahre von 2006 bis 2010 (ca. 3%) und damit niedriger als in den Jahren vor 2006 (siehe Tab. 8.1). 35 (55,6%) Patienten waren zum Todeszeitpunkt 30 Jahre und älter. Man kann mit 95%iger Sicherheit sagen, dass der Median der Überlebenswahrscheinlichkeit mindestens 40,0 Jahre beträgt. Aufgrund der geringen Fallzahlen wird das Konfidenzintervall, d.h. der Bereich, in dem der geschätzte Wert mit 95% Sicherheit tatsächlich in der Population liegt, ab einem Alter von 30 Jahren sehr breit, wodurch die Aussagestärke dann auch entsprechend sinkt; z.B. für 40 Jahre 50% bis 71%.

**Abb. 8.4 Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit im Jahr 2012 mit 95% Konfidenzintervall**



## 8.2 QUALITÄTSINDIKATOREN ALS PROGNOSEFAKTOREN FÜR DAS WEITERE ÜBERLEBEN BEI CF

Die Lungenfunktion und der Ernährungszustand von CF-Patienten sind von großer Bedeutung für den Krankheitsverlauf und gelten als wesentliche Prognoseindikatoren für das weitere Überleben. Dazu sind in den letzten Jahren eine Reihe von Arbeiten erschienen. Mit dem Vorliegen von Verlaufsbeobachtungen von CF-Patienten aus nahezu allen CF-Behandlungszentren über die Jahre 1995 bis 2012 ist die Möglichkeit gegeben, diesen Zusammenhang für die deutsche CF-Population zu untersuchen. Zu Beginn des Projektes „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ wurde als Ziel formuliert, dass die CF-Patienten das Erwachsenenalter in einem medizinisch akzeptablen Zustand erreichen sollen. Ein medizinisch akzeptabler Zustand gilt dann als gewährleistet, wenn

- **100% der Patienten normalgewichtig sind,**
- **70% der Patienten eine normale Lungenfunktion aufweisen,**
- **30% der Patienten ohne Pseudomonas-Infektion sind und**
- **wenn keine Massivkomplikationen bis zum Erwachsenenalter auftraten.**

Als normaler Ernährungszustand wird ein Body-Mass-Index (BMI) von mindestens 19 angesehen. Als normale Lungenfunktion gelten eine Vitalkapazität (VC) und eine Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) von mindestens 80% der Norm sowie ein maximaler expiratorischer Fluss bei 25% der Vitalkapazität ( $MEF_{25}$ ) von mindestens 60% der Norm (Berechnung der Normwerte nach Zapletal bzw. Quanjer/(EGKS).

Ziel der Untersuchung ist es zu klären, ob es einen Unterschied für die weitere Überlebenswahrscheinlichkeit ausmacht, wenn ein CF-Patient das Erwachsenenalter in einem akzeptablen medizinischen Zustand erreicht und zu schätzen, wie groß dieser Unterschied ist. In die Untersuchung werden alle Patienten einbezogen, die 1995 17, 18 oder 19 Jahre alt waren und für die 1995 Daten zum Ernährungszustand, zur Lungenfunktion

und zur Mikrobiologie vorlagen. Mit Hilfe von Kaplan-Meier-Schätzungen wird die weitere Überlebenswahrscheinlichkeit dieser Patienten in Abhängigkeit von der medizinischen Ausgangssituation im Jahre 1995 geschätzt. Mittels Log-Rank und anderer Tests wird geprüft, ob die Gruppenunterschiede statistisch signifikant sind. Zur Berechnung der Mortalität wurden auch eventuell nach einer Tx verstorbene Patienten mit einbezogen.

## 8.2.1 Ausgangssituation 1995

<b>BMI (n=194):</b>	<b>BMI &lt; 19:</b>	<b>49,5% der Patienten</b>
	<b>BMI ≥ 19:</b>	<b>50,5% der Patienten</b>
<b>FEV<sub>1</sub> (n=185):</b>	<b>FEV<sub>1</sub> &lt; 80%:</b>	<b>70,8% der Patienten</b>
	<b>FEV<sub>1</sub> ≥ 80%:</b>	<b>29,2% der Patienten</b>
<b>P. aeruginosa (n=206):</b>	<b>P. aeruginosa positiv:</b>	<b>65,5% der Patienten</b>
	<b>P. aeruginosa negativ:</b>	<b>34,5% der Patienten</b>

## 8.2.2 Mortalität bis 2012 in Abhängigkeit von der medizinischen Situation im Jahr 1995

Von allen 206 CF-Patienten, die im Jahr 1995 im Alter von 17, 18 oder 19 Jahren waren und für die 1995 Daten für die Ernährungssituation, die Lungenfunktion bzw. für *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) vorlagen, sind bis 2012 61 (29,6%) als verstorben gemeldet. Das erreichte Lebensalter der Verstorbenen beträgt im Mittel 23,9 Jahre (SD=4,1 Jahre). Im Jahr 2012 kann für diese Patienten die Wahrscheinlichkeit eines Überlebens bis zu einem Alter von 30 Jahren geschätzt werden, jeweils in Abhängigkeit vom Status in 1995.

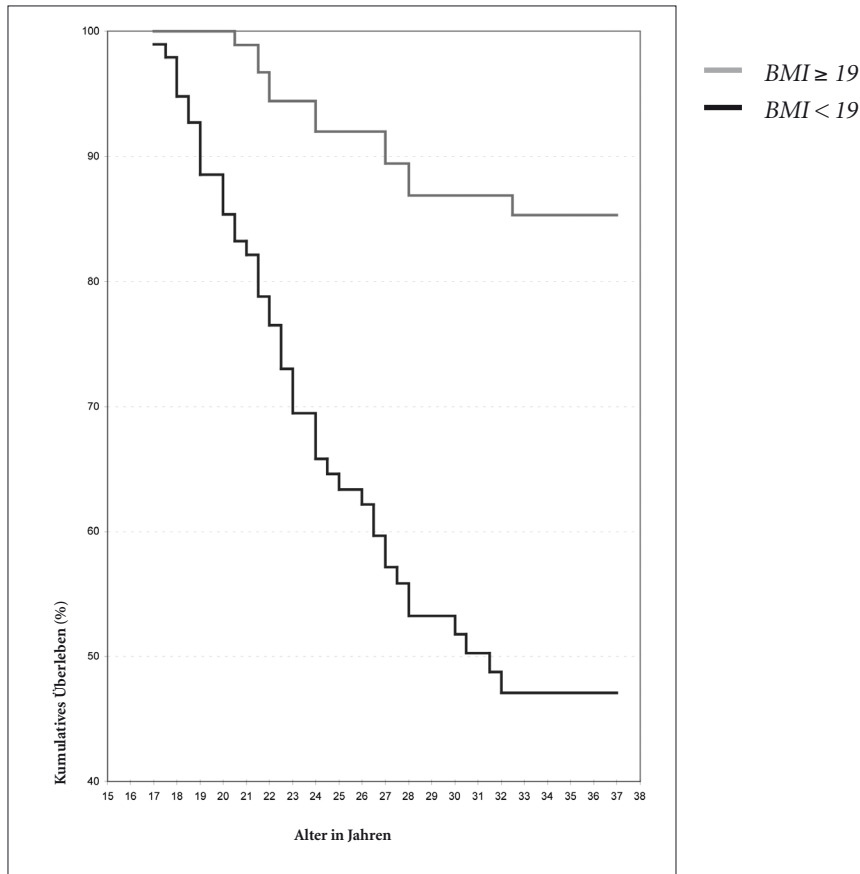
### *Anmerkung:*

*Die Daten, auch rückwirkend bis 1995, für die definierte Patientengruppe werden in jedem Jahr für den Berichtsband auf der aktuellen Datenbasis, unter Umständen auch mit Nachdokumentationen, neu berechnet. Dennoch bleibt das Kollektiv über die Jahre sehr stabil mit weitestgehend kontinuierlicher Dokumentation, wobei allerdings in den letzten Jahren doch einige Patienten aus der Kontrolle verloren gegangen sind.*

### Mortalität bis 2012 in Abhängigkeit vom Body Mass Index im Jahr 1995

Von den 96 Patienten, die 1995 einen BMI unter 19 hatten, verstarben 45 Patienten (46,9%) bis Ende 2012. Von den 98 Patienten, die 1995 einen BMI von 19 und höher hatten, verstarben bis zum Ende des Jahres 2012 12 Patienten (12,2%,  $p < 0,01$ ) (siehe Abb. 8.5).

Abb. 8.5 Kumulatives Überleben in Abhängigkeit vom BMI 1995

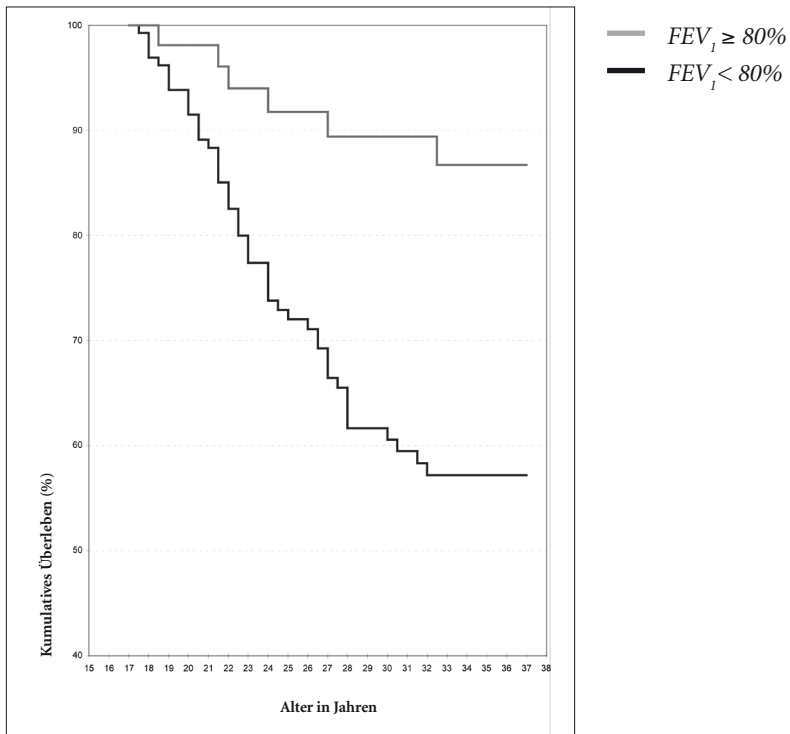


Für die 17- bis 19-jährigen Patienten mit einem BMI von 19 und höher beträgt die Wahrscheinlichkeit, die nächsten zehn Jahre zu überleben 92%. Für die gleichaltrigen Patienten mit einem BMI unter 19 liegt die Wahrscheinlichkeit, die nächsten zehn Jahre zu überleben, bei 59%. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ).

## Mortalität bis 2012 in Abhängigkeit von der Einsekundenkapazität im Jahr 1995

Von den 131 Patienten, die 1995 eine  $FEV_1$  unter 80% hatten, verstarben bis Ende 2012 49 Patienten (37,4%). Von den 54 Patienten, die 1995 eine  $FEV_1$  von 80% und besser hatten, verstarben bis Ende 2012 sechs Patienten (11,1%,  $p < 0,01$ ) (siehe Abb. 8.6).

Abb. 8.6 Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von der  $FEV_1$  1995



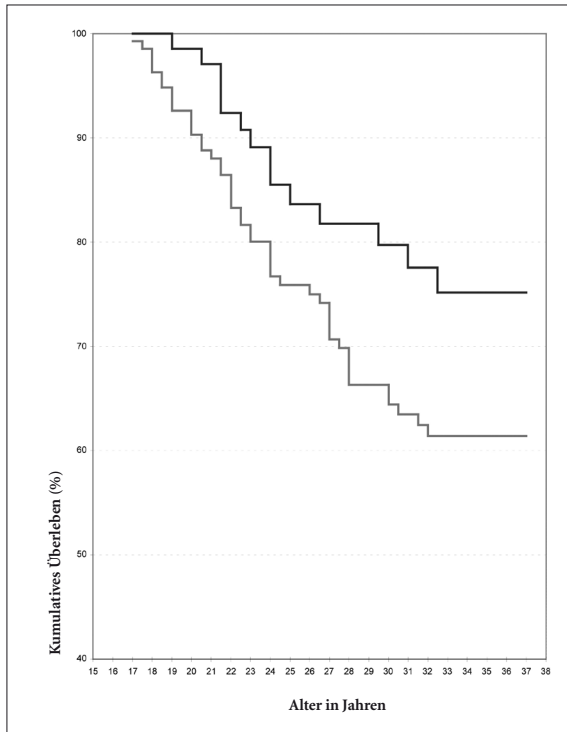


Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 17- bis 19-jährigen CF-Patienten mit einer FEV<sub>1</sub> ab 80% der Norm beträgt 91%. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit einer FEV<sub>1</sub> unter 80% der Norm beträgt dagegen nur etwa 66% (p<0,01).

### Mortalität bis 2012 in Abhängigkeit von *Pseudomonas aeruginosa* im Jahr 1995

Von den 135 Patienten, die 1995 *P. aeruginosa* positiv waren, verstarben 47 Patienten (34,8%) bis Ende 2012. Von den 71 Patienten, die 1995 *P. aeruginosa* negativ waren, verstarben bis Ende 2012 14 Patienten (19,7 %, p < 0,05) (siehe Abb. 8.7).

Abb. 8.7: Kumulatives Überleben in Abhängigkeit von *P. aeruginosa* 1995



Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 17- bis 19-jährigen CF-Patienten ohne *P. aeruginosa* im Jahr 1995 beträgt 81%. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit *P. aeruginosa* beträgt 70% (nicht signifikant, p>=0,05).

— ohne *P. aeruginosa*  
— mit *P. aeruginosa*



# C

## AKTUELLER TEIL

## 9. STATISTISCHE AUSWERTUNG DER STUFE 2 – DATEN

Bärbel Wiedemann

Letztmalig wurde im Berichtsband, der im Jahr 2008 erschien, eine Übersicht über die Daten der Stufe 2 veröffentlicht. Im Jahr 2008 erfolgte in vielen Ambulanzen die Umstellung der Dokumentation auf die Ambulanzsoftware Muko.dok. In diesem Kapitel soll ein Überblick über die in den Jahren 2008 bis 2012 dokumentierten Daten, die im Zentrum für Qualitätsmanagement der Ärztekammer Niedersachsen in Hannover gespeichert wurden, gegeben werden. Ausgehend von diesem Überblick werden im Folgenden erste Auswertungen der Daten vorgelegt, die bei allen Kontakten zwischen Patient und Ambulanz erhoben wurden. Auch wenn es sich bei der Fülle der angefallenen Daten nicht um Ergebnisse wissenschaftlicher Studien mit belastbaren statistischen Aussagen handelt, können diese bei Nutzung adäquater statistischer Verfahren zur Beschreibung von Strukturen, Prozessen und Ergebnissen bei der Behandlung von Mukoviszidosepatienten beitragen.

### 9.1 STRUKTUR- UND PROZESSQUALITÄT

#### 9.1.1 Häufigkeit der Kontakte

In der Stufe 2 des Projektes „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ können alle ambulanten Patientenvorstellungen (reguläre Besuche, Konsile, Notfälle und Kontakte aus anderen Anlässen) dokumentiert werden. Es wurden auch extern ermittelte Befunde und Daten aus stationären Aufenthalten berücksichtigt. Tabelle 9.1 zeigt eine Übersicht über das in der zentralen Datenbank vorhandene Datenmaterial.

**Tab. 9.1: Verteilung der in den Jahren 2008 bis 2012 in der Stufe 2 dokumentierten**

	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Anzahl der Einrichtungen</b>	77	63	51	46	46
<b>Anzahl der Patienten</b>	4.953	3.655	3.770	3.615	3.958
<b>Anzahl der dokumentierten Kontakte</b>	19.954	18.400	20.837	25.242	28.898
davon reguläre Besuche	13.557	10.750	11.084	12.201	14.513
Konsil	348	166	44	29	65
Notfall	118	110	145	166	222
extern erhoben	129	209	287	350	284
telefonische Beratung	131	728	694	925	1.140
sonstiger Grund	4.743	4.171	5.633	8.113	8.522
Exazerbation	33	104	134	147	150
stationäre Aufnahme	466	1.031	1.338	1.466	1.714
stationäre Entlassung	426	1.131	1.440	1.524	1.625
i.v. Beginn	0	0	24	272	575
teilstationär	1	0	8	42	69
keine Angabe	2	0	6	7	28

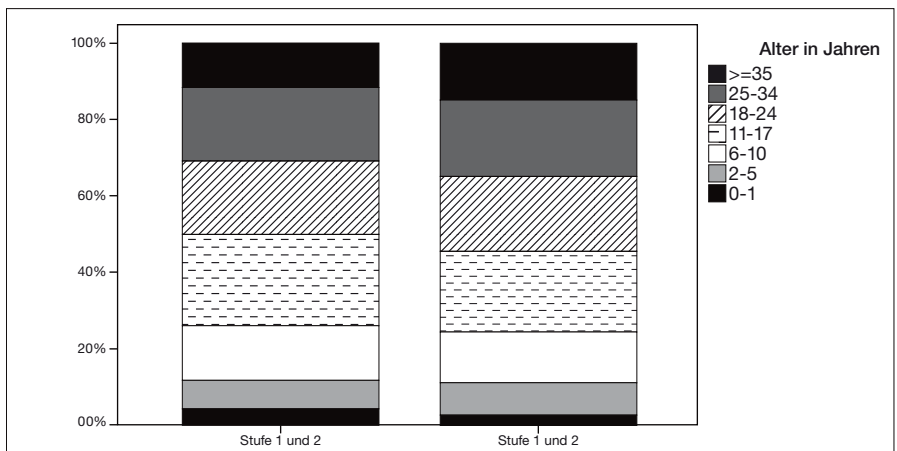
## Daten

Für das Jahr 2012 haben 46 Einrichtungen ihre Daten dokumentiert (siehe Kapitel 2). Es gibt 32 Einrichtungen, die von 2008 bis 2012 regelmäßig Patientendaten in der Stufe 2 dokumentiert haben. Die Zahl der dokumentierten Kontakte ist seit dem Jahr 2009 kontinuierlich gestiegen. Die Zahl der dokumentierten regulären Besuche nahm ebenfalls zu, ohne dass Rückschlüsse auf eine Änderung der Versorgungsprozesse oder des Dokumentationsverhaltens gezogen werden können.

## 9.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung mit Gegenüberstellung zum Gesamtkollektiv Stufe 1

In den letzten Jahren ist die Zahl der CF-Patienten, für die nicht nur einmal jährlich Stufe 1 – Daten, sondern mehrmals im Jahr Stufe 2 – Daten dokumentiert wurden, relativ hoch (vgl. Tabelle 9.1). Das liegt sicher an der Zunahme der am Benchmarking-Projekt teilnehmenden Ambulanzen, aber auch an der kontinuierlichen Verbesserung der Ambulanzsoftware Muko.dok. Von den 5.111 im Jahr 2012 in Stufe 1 dokumentierten Patienten wurden von 3.958 Patienten (77,4%) zusätzlich Stufe 2 – Daten dokumentiert. Dabei ist in beiden Kollektiven die Geschlechtsverteilung ähnlich (50,1% männliche Patienten nur mit Stufe 1 – Daten und 51,8% männliche Patienten mit Stufe 1 und 2 – Daten,  $p=0,307$ ). Bei den Patienten, für die nur einmal jährlich Daten dokumentiert wurden, ist der Anteil der erwachsenen Patienten etwas niedriger (50,1%) als in Stufe 2 (54,2%,  $p=0,006$ , vgl. Abb. 9.1). Es besteht kein wesentlicher Unterschied in der Alters- und Geschlechtsverteilung zwischen den beiden Kollektiven.

**Abb. 9.1: Vergleich der Altersstruktur für Patienten mit Daten in Stufe 1 und Stufe 2 im Jahr 2012**



### 9.1.3 Häufigkeit der Grunduntersuchungen (Größe/Gewicht; Lungenfunktion; Mikrobiologie)

Im CF-Manual (Ballmann und Smaczny, 2008) werden zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei jeder ambulanten Vorstellung, zumindest aber aller drei Monate, die Bestimmung von Körpergröße, Körpergewicht sowie mikrobiologische Untersuchungen von Atemwegssekret empfohlen. Für Patienten, die 6 Jahre und älter sind, gilt dies auch für die Bestimmung der Lungenfunktionswerte Vitalkapazität, FEV<sub>1</sub> und MEF<sub>25</sub>.

Für das Jahr 2012 wurden im Mittel 3,7 (Mittelwert=Median=3,7) reguläre Besuche pro Patient dokumentiert. Es gibt bei 642 von 3.958 Patienten (16,2%) keinen bzw. nur einen für 2012 dokumentierten regulären Besuch. Bei 50,1% der Patienten (n=1.984) wurden 4 und mehr reguläre Besuche für dieses Jahr dokumentiert (Abb. 9.2). Man muss allerdings berücksichtigen, dass nicht eindeutig definiert ist, welche Art des Patientenkontaktes unter welchem Anlass zu dokumentieren ist.

Abb. 9.2: Anzahl dokumentierter regulärer Ambulanzbesuche pro Patient im Jahr 2012

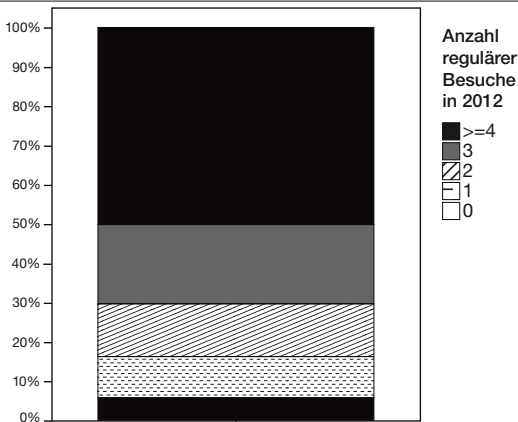
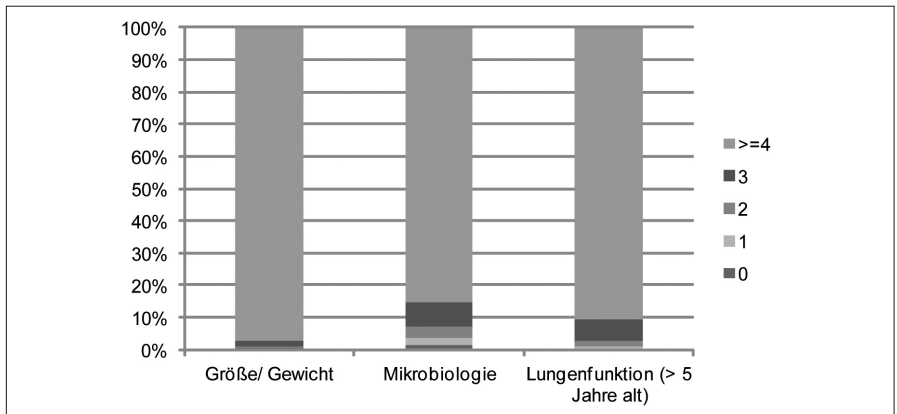


Abbildung 9.3 zeigt die Häufigkeit der Bestimmung von Größe und Gewicht, die Häufigkeit mikrobiologischer Befunde sowie die Häufigkeit von Lungenfunktionsmessungen, die für Patienten mit mindestens 4 regulären Besuchen im Jahr 2012 dokumentiert wurden. Unter den 1.984 Patienten mit 4 und mehr regulären Besuchen (vgl. Abb. 9.2) gibt es nur 52 Patienten, bei denen die Größe und das Gewicht seltener als 4 mal bestimmt wurde. Bei 1.689 (85,1%) der Patienten mit mindestens 4 regulären Besuchen liegen mindestens 4 mikrobiologische Befunde vor. Von den 1.723 Patienten mit mindestens 4 regulären Besuchen, die 2012 6 Jahre und älter waren, haben 1.559 (90,5%) mindestens 4 Lungenfunktionsmessungen.

**Abb. 9.3: Häufigkeit der Bestimmung von Größe/Gewicht, Lungenfunktion (bei Patienten ab 6 Jahre) und Mikrobiologie, bei Patienten, für die 2012 mindestens 4 reguläre Besuche dokumentiert wurden**



Die hier beschriebenen Grunduntersuchungen können natürlich nicht nur bei regulären Besuchen, sondern z.B. auch in Zusammenhang mit stationären Aufenthalten vorgenommen werden. Für das Jahr 2012 liegen von allen 3.958 Patienten in Stufe 2 für 2.444 Patienten (61,7%) mindestens 4 Angaben für Größe und Gewicht und für 2.121 Patienten (47,6%) mindestens 4 mikrobiologische Befunde vor. Von allen 3.536 Patienten ab einem Alter von 6 Jahren wurden für 1.848 (52,3%) der Patienten mindestens 4 Lungenfunktionsmessungen dokumentiert.



## 9.2 ERGEBNISQUALITÄT

### 9.2.1 Prävalenz verschiedener Keime

Auf der Europäischen CF-Tagung 2002 in Belfast wurde gezeigt, dass die Prävalenz von Keimen sehr stark davon abhängt, wie diese Prävalenz definiert wird. Im Allgemeinen ist die Prävalenz einer Erkrankung definiert als Quotient aus der Zahl der Erkrankten, dividiert durch die Zahl der insgesamt mit diesem Risiko lebenden Individuen. Die Punktprävalenz betrachtet einen bestimmten Zeitpunkt. Die Periodenprävalenz betrachtet einen bestimmten Zeitraum; im vorliegenden Zusammenhang das Jahr 2012. Es ist ein zahlenmäßiger Unterschied, ob man Prävalenz von Keimen definiert als

- **mindestens einmal im Jahr bei dem Patienten aufgetreten (Abb. 9.4),**
- **in allen mikrobiologischen Befunde des Patienten im Jahr aufgetreten oder**
- **in der Mehrzahl der mikrobiologischen Befunde des Patienten im Jahr aufgetreten.**

Diesen Unterschied muss man insbesondere bei Ländervergleichen von Prävalenzangaben für Keime berücksichtigen.

**Abb 9.4: Prävalenz von Keimen in verschiedenen Altersgruppen 2012 (mit Angabe der mittleren Prävalenz über alle Altersgruppen oben)**

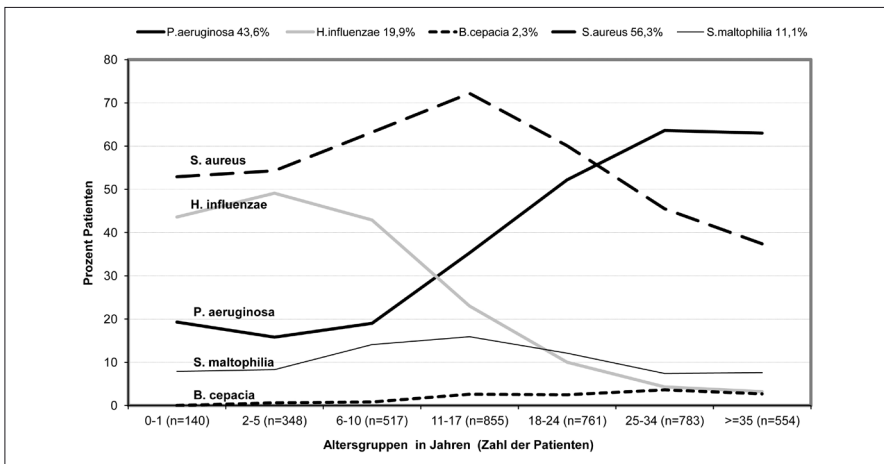
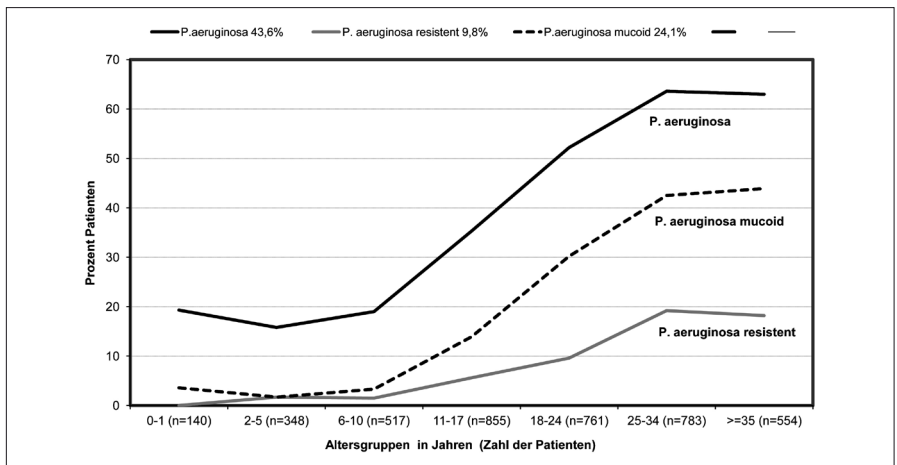


Abbildung 9.4 zeigt schematisch die Prävalenz verschiedener Keime bei den im Jahr 2012 durchgeführten mikrobiologischen Untersuchungen. So stieg der Anteil der Patienten, bei denen mindestens einmal im Jahr 2012 *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen wurde mit dem Alter auf ca. 65%. Bei 43,6% aller Patienten wurde dieser Keim 2012 nachgewiesen. Die Ergebnisse sind ähnlich wie in den Jahren zuvor. Die Prävalenz der wichtigsten Keime in den Altersgruppen ist außerdem vergleichbar mit dem jährlichen Datenreport aus den USA (Cystic Fibrosis Foundation, 2012).

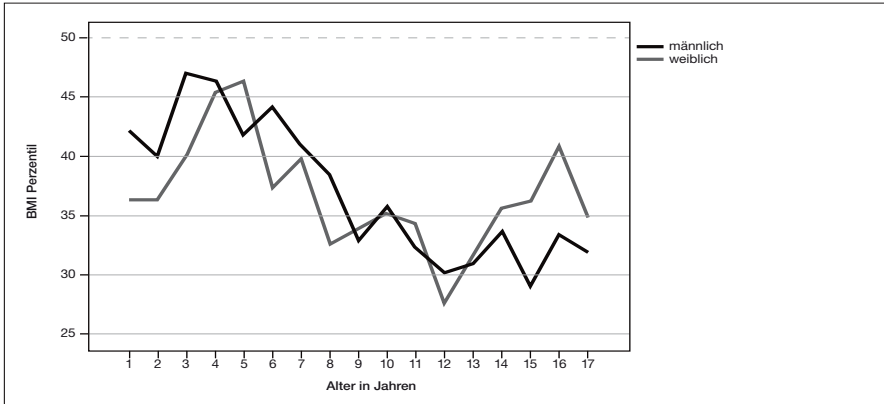
**Abb 9.5: Anteil von Patienten mit mucoidem bzw. multiresistentem *P. aeruginosa* in verschiedenen Altersgruppen 2012 (mit Angabe der mittleren Prävalenz über alle Altersgruppen oben)**



## 9.2.2. Ernährungsstatus und Lungenfunktion

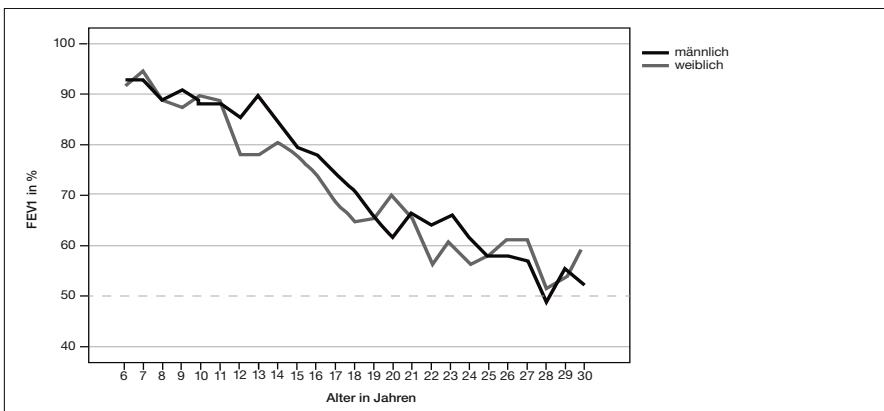
Mit zunehmendem Alter der CF-Patienten weicht deren Ernährungsstatus von dem gesunder Gleichaltriger ab. So sinkt der Body-Mass-Index von CF-Patienten bis zum Eintritt in das Erwachsenenalter im Mittel auf das 35. bis 40. Perzentil Gesunder (Abb. 9.6). Nur im Alter von 3 bis 5 Jahren ist der BMI der CF-Patienten im Mittel vergleichbar mit dem gesunder Gleichaltriger.

**Abb. 9.6: mittleres BMI-Perzentil (nach Kromeyer-Hauschild, 2001) der CF-Patienten bis 18 Jahre.**



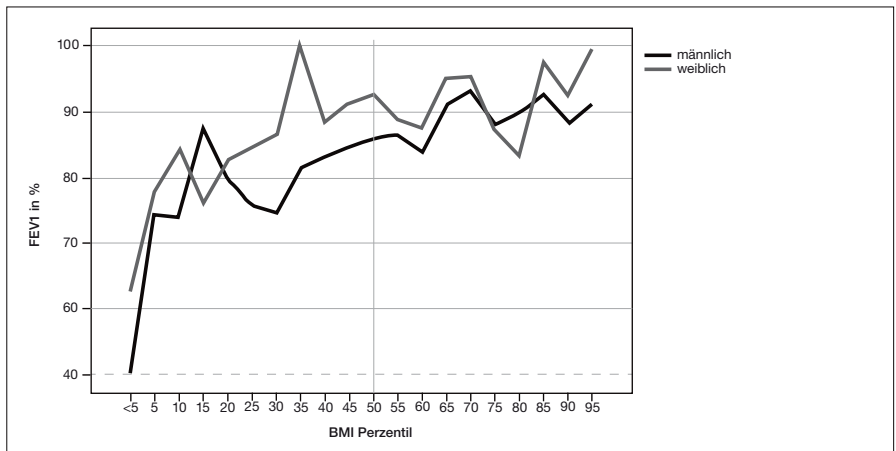
Im Jahr 2012 nahm die Einsekundenkapazität (in % der Norm nach Wang/Hankinson) der CF-Patienten kontinuierlich mit dem Alter ab. Während bei den Patienten bis zum Alter von 9 Jahren die Einsekundenkapazität noch über 90% der Norm liegt, fällt sie im Mittel bei den über 20-Jährigen unter 60% der Norm (Abb. 9.7).

**Abb. 9.7: FEV<sub>1</sub> (in %) und Alter in Jahren**



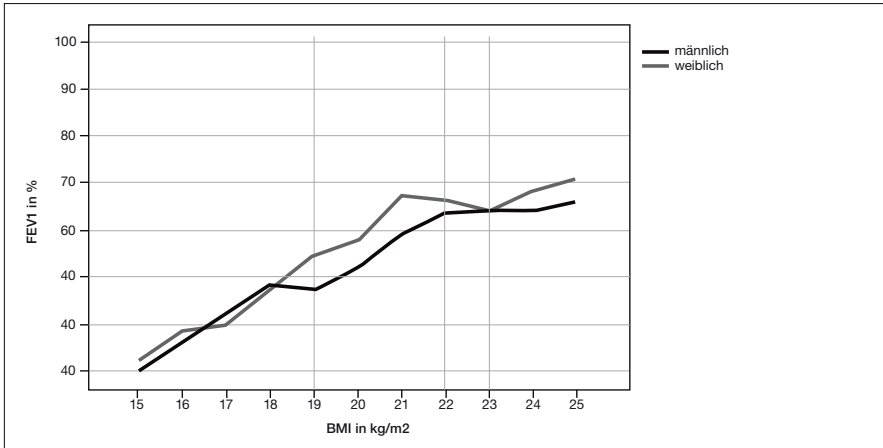
Die folgenden Abbildungen zeigen den engen Zusammenhang zwischen Ernährungsstatus und Lungenfunktion. Aus Abbildung 9.8 ist der Zusammenhang von BMI-Perzentil und Einsekundenkapazität (in %) bei Kindern und Jugendlichen mit CF ersichtlich. Bei einem BMI-Perzentil über 50 liegt die Einsekundenkapazität im Mittel über 85% der Norm. Wenn es gelänge, den im Mittel bis zum Alter von 4 Jahren guten Ernährungszustand bei Kindern mit CF länger zu erhalten, wäre vermutlich auch die Lungenfunktion besser.

**Abb. 9.8: BMI-Perzentil und FEV<sub>1</sub> (in %) für Kinder und Jugendliche mit CF**



Die Abbildung 9.9 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index (in  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) und Einsekundenkapazität (in %) bei Erwachsenen mit CF. Ein Ziel des Projektes „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ besteht darin, dass Patienten mit 18 Jahren einen guten Ernährungszustand und damit einen Body-Mass-Index von mindestens  $19 \text{ kg}/\text{m}^2$  erreichen. Aus der Abbildung 9.9 lässt sich ablesen, dass ein Body-Mass-Index von  $19 \text{ kg}/\text{m}^2$  im Mittel mit einer Einsekundenkapazität von 50% assoziiert ist. Die CF-Foundation der USA empfiehlt, dass ihre erwachsenen weiblichen CF-Patienten einen BMI von  $22 \text{ kg}/\text{m}^2$  und ihre männlichen CF-Patienten einen BMI von  $23 \text{ kg}/\text{m}^2$  erreichen sollten [Stallings et al., 2008]. Diese Werte sind im Mittel mit einer Einsekundenkapazität von 60% und besser assoziiert.

Abb. 9.9: BMI (in kg/m<sup>2</sup>) und FEV<sub>1</sub> (in %) für Erwachsene mit CF



## Literatur

Ballmann M, Smaczny C, Ammon M: CF-Manua. Verlag Uni-Med, Bremen (2008)

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001;149: 807-818

Wang X, Dockery DW, Wypij D, et al. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 75-88.

Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 179-187.

Stallings, V, Stark, J., Robinson, K.A., Fernanchak, A.P., Quinton, H. Evidence-Based Practice. Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:832-839.

## **10. ÜBER DIE ZUFRIEDENHEIT MIT DER (PATIENTEN)-ZUFRIEDENHEIT ODER: ES TUT SICH WAS – NUR WAS?**

### **10.1 VORBEMERKUNG**

Der Begriff der „Versorgungsqualität“ erhielt mit der im Jahr 2011 durchgeführten Umfrage zur Patientenzufriedenheit eine neue, weitere Dimension: Gefragt wurde nach der individuell vom Patienten empfundenen Qualität der Patientenversorgung durch die betreuende Ambulanz, die sich eben nicht nur aus objektiv messbaren Kriterien wie zum Beispiel Lungenfunktionswerten oder Kenngrößen zum Gewichtsstatus ableiten lässt. Die Umfrage wurde bundesweit mit einer hohen Beteiligung seitens der Ambulanzen und Patienten durchgeführt; die Datenerhebung und -auswertung erfolgten umfassend und mit sauberer Methodik: unabdingbare Voraussetzungen für die Validität der Ergebnisse.

Als weiteres „Novum“ ist die Bedeutung der Umfrageergebnisse für die Zusammenarbeit zwischen der Versorgungseinrichtung und den Patienten zu sehen: Jede Ambulanz kann gemeinsam mit Patientenvertretern aus den Ergebnissen der Ambulanz Handlungsoptionen erarbeiten und in die Praxis umsetzen, die die Zufriedenheit der Patienten mit der Versorgung durch „ihre“ Ambulanz eben aus Patientensicht verbessern.

In diesem Kontext wurden im Jahr 2012 zwei Informationsveranstaltungen durch Vertreter der Arge Selbsthilfe, der Mukoviszidose-Instituts gGmbH und der Geschäftsstelle für „Patientenbeiräte“ durchgeführt, also für die Patientenvertreter, die quasi als „Mandats-träger“ Ansprechpartner für die Ambulanzen sind. Im Focus der Veranstaltungen stand das Ziel, auf Basis der Patientenzufriedenheitsumfrage einen dauerhaften, vertrauensvollen Kommunikationsprozess zwischen Ambulanzen einerseits und Patientenbeiräten andererseits zu installieren.

## 10.2 DIE ARBEIT DER PATIENTENBEIRÄTE

Insgesamt haben sich 78 PatientenvertreterInnen bereit erklärt, in einem Patientenbeirat tätig zu werden, 46 VertreterInnen nahmen an einer der beiden Informationsveranstaltungen teil. Ende 2012/Anfang 2013 versuchten VertreterInnen der AG Patientenzufriedenheit des TFQ-Beirates in Zusammenarbeit mit dem Bereich „Hilfe zur Selbsthilfe“ des Mukoviszidose e.V., mithilfe eines (nicht wissenschaftlich fundierten) Fragebogens sowie vieler Abfragen per Brief, Mail und Telefon, einen ersten Eindruck von den Ergebnissen der Arbeit vor Ort zu bekommen: Inwieweit konnte eine Zusammenarbeit zwischen CF-Team einerseits und Patientenbeirat andererseits auf Augenhöhe entwickelt werden und inwieweit konnten bereits Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgungsqualität erarbeitet und eventuell sogar umgesetzt werden?

Auf diese intensiven Nachfragen gab es Rückmeldungen von 40 Patientenbeiräten aus 27 Ambulanzen. Das ist enttäuschend, wenn man bedenkt, dass an der Umfrage selbst 56 Ambulanzen mit ihren Patienten teilgenommen haben, denen die Ziele der Umfrage - nämlich die Institutionalisierung der oben beschriebenen Zusammenarbeit und die Verbesserung der Versorgungs- und damit der Lebensqualität der CF-Patienten - bekannt waren.

Als erste Eindrücke zu den Aktivitäten vor Ort kann festgehalten werden, dass durch die gemeinsame Diskussion von PatientenvertreterInnen und Ambulanz-Teams über die Ergebnisse der Umfrage an einigen Ambulanzen Patientenbeiräte überhaupt erst institutionalisiert wurden (das war in 44% der Rückmeldungen der Fall) und diese gemeinsame Diskussion auch fortgeführt werden soll (90% der Rückmelder gaben an, dass mehrere Gespräche geführt bzw. terminiert wurden). Die Rückmeldungen über die Zusammenarbeit mit den Ambulanzen wurden überwiegend positiv bewertet (55% der Rückmeldungen mit „sehr gut“). Als verbesserungswürdig wurde neben der Tatsache, überhaupt PatientenvertreterInnen zu finden (44% der Rückmeldungen), auch der Umgang mit den Informationen vor Ort angesehen.

Die relativ geringe Anzahl der Rückmeldungen lässt eine abschließende Beurteilung der Quantität und Qualität der bisherigen Aktivitäten der Patientenbeiräte vor Ort nicht zu. Es gibt positive Aspekte, über deren Verstärkung angesichts der Bedeutung der Umfrage und ihrer Ziele intensiv nachgedacht werden muss. In diesem Zusammenhang darf auch die strukturierte Information aller Patienten einer Ambulanz über die Arbeit der Beiräte und ihre Ergebnisse nicht außer Acht gelassen werden.

### 10.3 VORGEHEN DER AMBULANZEN

Auch die an der Umfrage beteiligten Ambulanzen wurden aufgefordert, ihre Einschätzung hinsichtlich Quantität und Qualität der Arbeit vor Ort abzugeben. Mithilfe eines online-Fragebogens, der auf Wunsch auch in schriftlicher Form versendet wurde, ging es auch hier unter anderem um die Beurteilung der Qualität der Gespräche mit den Patientenbeiräten und um die Maßnahmen, die zur Verbesserung der Versorgung beitragen sollten.

Bisher gibt es Rückmeldungen von 40 Ambulanzen, sodass auch hier eine abschließende Beurteilung schwierig ist.

Der überwiegende Teil der Ambulanzen bezeichnete den Aufwand hinsichtlich Aufbereitung und Interpretation der vom Picker-Institut gelieferten Daten als angemessen bzw. vertretbar, wobei die Interpretation der Daten im Wesentlichen durch die Ambulanzen bzw. deren Mitarbeiter ohne Mitwirkung von Patientenvertretern erfolgte. Für immerhin 8 Ambulanzen konnten keine Patientenvertreter gefunden werden- auch nicht trotz Bemühungen der Ambulanzen. Diejenigen Ambulanzen, an denen Patientenbeiräte aktiv wurden, äußerten sich fast ausnahmslos positiv über die (zum großen Teil mehrfach) geführten Gespräche und halten die weitere Zusammenarbeit für wünschenswert.

An 35 von den insgesamt 40 Ambulanzen, für die eine Rückmeldung vorliegt, wurden Maßnahmen zur Verbesserung der Patientenzufriedenheit beschlossen und umgesetzt – allerdings mit geringem Umfang. Ob diese Maßnahmen tatsächlich zu einer Verbesse-



rung der Zufriedenheit der Patienten führen, die von diesen auch so empfunden wird, kann nur in einer weiteren Befragung geklärt werden. Eine Wiederholung der Befragung befürwortet der weitaus größte Teil der Ambulanzen; die Mehrheit sprach sich für das Jahr 2015 aus.

## **10.4 EINBEZIEHUNG DER AGS DES MUKOVISZIDOSE E.V.**

Die Entwicklung und die Auswertung der Ambulanz-Fragebögen (Punkt 3) fand statt im Rahmen der AG Patientenorientierung des TFQ-Beirats. Dort werden demnächst auch Einzelaspekte der Befragung diskutiert werden, aus denen dann für eine Beschlussfassung des TFQ-Beirats hinsichtlich einer Wiederholung der Befragung Konsequenzen gezogen werden sollen.

## **10.5 BEISPIELE FÜR MASSNAHMEN ALS RESULTAT AUS DER ARBEIT VOR ORT**

Es gibt bereits ganz konkrete Beispiele für Maßnahmen, die von Patientenbeiräten und Ambulanz-Teams verabredet wurden, damit sich die Patienten besser versorgt fühlen:

An einer Ambulanz wurde ein „Kummerkasten“ eingerichtet, in den Patienten in anonymer Form Fragen, Anregungen und Wünsche per Briefkasten äußern können und der in längeren Zeitabständen geleert wird, um die Anonymität zu wahren.

Die Einführung einer „Checklist“ an einer anderen Ambulanz erleichtert Patienten und Behandlern, das Gespräch während des Ambulanzbesuchs strukturiert zu führen: Der Patient füllt die „Checklist“ vor dem Ambulanztermin aus und bespricht diese dann während des Termins mit dem Arzt. Der Aufbau der Liste orientiert sich an muko.dok,

sodass der Patient sich auf die Fragen des Arztes entsprechend vorbereiten kann und in die Lage versetzt wird, über den Zeitraum seit dem letzten Ambulanzbesuch Bericht zu erstatten. Arzt und Patient erhalten so mehr Zeit in der Sprechstunde, um weitergehende, individuelle Fragen etc. zu erörtern. Für jugendliche Patienten ist die Checklist eine gute Möglichkeit, sich auf die Selbständigkeit beim Ambulanzbesuch vorzubereiten.

## 10.6 WEITERES VORGEHEN

Nach Vorliegen der Ergebnisse aus der Befragung der Ambulanzen und deren Auswertung wird diskutiert werden müssen, inwieweit das Projekt „Patientenzufriedenheitsbefragung“ die gesetzten Zielsetzungen und Erwartungen erfüllt hat. Vor allem die unter Pkt. 2 und Pkt. 3 genannten positiven Aspekte müssen weiter verfolgt werden. Unterstützend kann z.B. eine weitere Veranstaltung mit den Patientenbeiräten sein, in der diese ihre Erfahrungen auswerten und nach Verbesserungsmöglichkeiten suchen- der gegenseitige Austausch kann Multiplikator-Effekte auslösen.

Auf Bundesebene wird die Auswertung der Studie diskutiert: Neben der og. grundsätzlichen Fragestellung sollten separate Darstellungen der Ergebnisse aus den Bereichen Ärzte, Schwestern, andere Mitarbeiter, stationäre Aufenthalte usw. erfolgen. Der Einfluss des Schweregrades der Erkrankung, wie er von den Betroffenen subjektiv beschrieben wurde, sollte evaluiert werden. Ferner sollte die Methodik der Entwicklung des Fragebogens einschließlich Fokusgruppen dargelegt werden. Schließlich sollten die Ergebnisse dieser Auswertung in einer Fachzeitschrift publiziert werden. Offen ist darüber hinaus die Auswertung des Jugendlichen-Fragebogens, der von der Methodik der Auswertung für erwachsene Patienten und Eltern abwich, sodass hier seitens des Picker-Instituts keine Datenaufbereitung erfolgte. Und schließlich ist zu hinterfragen, inwieweit die bisherigen Maßnahmen, die aus den Ergebnissen der im Jahr 2011 durchgeführten Befragung abgeleitet wurden, tatsächlich zu einer Verbesserung der subjektiv empfundenen Versorgungsqualität geführt haben, eine Wiederholung der Befragung also sinnvoll ist.

## Qualitätssicherung Mukoviszidose

Mukoviszidose ist die häufigste angeborene Stoffwechselkrankheit in unserer Bevölkerung. Sie ist vor allem durch chronischen Husten, schwere Lungenentzündungen, Verdauungsstörungen und Untergewicht gekennzeichnet. Insgesamt leben rund 8.000 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in Deutschland mit der Krankheit, jedes Jahr kommen rund 300 Neugeborene mit Mukoviszidose hinzu. Es gibt Behandlungsansätze, mit denen die Prognose der bisher unheilbaren Krankheit in den letzten Jahren erheblich verbessert werden konnte: Krankengymnastik, Inhalationsbehandlung und diverse medikamentöse Therapien. Sicherung und Steigerung der Behandlungsqualität sind zentrale Ziele des Projektes Qualitätssicherung Mukoviszidose. Es wird getragen durch die Zusammenarbeit aller Mukoviszidose-Einrichtungen in Deutschland mit dem Mukoviszidose e.V. und der Christiane Herzog Stiftung. Auf der Basis dieser Zusammenarbeit werden seit 1995 die demografischen und Versorgungsdaten repräsentativ erfasst mit dem Ziel, Abläufe transparenter zu machen, die Versorgungsqualität zu verbessern und die Vernetzung der Mukoviszidose-Einrichtungen regional, national und international zu fördern. Im vorliegenden Jahresbericht 2012 wird der Gesundheitszustand von seit 1995 in Deutschland erfassten 9.058 Patienten dargestellt.

ISBN: 978-3-88579-906-1



**MUKOVISZIDOSE**<sub>ev</sub>

In den Dauen 6 • 53117 Bonn

[www.muko.info](http://www.muko.info)

Bank für Sozialwirtschaft Köln GmbH

Spendenkonto: 70 888 00 • BLZ: 370 205 00

IBAN: DE 59 3702 0500 0007 0888 00 • BIC: BFSWDE33XXX



DGGG e.V. • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Herr Dr. Deisler  
Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB)  
Postfach 120606  
10596 Berlin

per E-Mail an: mukoviszidose@g-ba.de  
Nachrichtlich per E-Mail an: office@awmf.org

**Präsident**

Prof. Dr. med. Thomas Dimpfl  
Klinikum Kassel GmbH  
Frauenklinik  
Mönchebergstraße 41-43  
D-34125 Kassel

Telefon: +49 (0) 561 980-3040  
Telefax: +49 (0) 561 980-6947  
E-Mail: [presse@dggg.de](mailto:presse@dggg.de)

Kassel, den 24.07.2014

**Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Screening von Mukoviszidose (Zystische Fibrose) – Stellungnahmerecht gemäß § 92 Abs. 7d Satz 1 SGB V der einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften –**

Sehr geehrter Herr Dr. Deisler,

mit Bezug auf das Schreiben vom 26. Juni 2014 gerichtet an Herrn Müller als Geschäftsführer der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) wurde die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe als eine der Fachgesellschaften benannt, die Stellungnahmerecht hat. Dieses Stellungnahmerecht nimmt die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe gemäß Anlage III des Stellungnahmeverfahrens wahr.

Grundlage des Stellungnahmeverfahrens ist die Anlage zu tragenden Gründen zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie über die Früherkennung von von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Screening von Mukoviszidose (Zystische Fibrose).

Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe stimmt den tragenden Gründen, insbesondere der Empfehlung auf Einführung eines Screenings auf Mukoviszidose für Neugeborene und damit dem Beschlussentwurf des G-BA ausdrücklich zu.

Prof. Dr. med. Thomas Dimpfl  
Präsident der DGGG

Prof. Dr. med. Holger Stepan

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
D-10623 Berlin

01.09.2014

### **Stellungnahmeverfahren Kinder-Richtlinien - Screening auf Mukoviszidose**

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Namen der Astra Biotech GmbH bitte ich, bezüglich der Änderung der Kinder-Richtlinie zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose, um Kenntnisnahme folgender Stellungnahme:

Die Änderung der Richtlinie sieht eine DNA-Mutationsanalyse als optionalen Teil eines dreistufigen Screenings vor. Die Mutationsanalyse soll auf 31 Mutationen testen (Anlage 4a), die als ursächlich für Mukoviszidose beschrieben wurden. Als Kriterium der Mutationsauswahl wurde eine relative Häufigkeit von  $>0,1\%$  unter den in der deutschen Bevölkerung detektierten Mutationen festgelegt. Als Datengrundlage für die Selektion der Mutationen wurde in den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf eine Abfrage des Deutschen CF-Registers (Projekt Qualitätssicherung) 2012 benannt.

Für folgende Mutationen der Auswahl konnten durch die Astra Biotech GmbH keine sogenannten Experten-begutachtete Fachpublikationen ermittelt werden, die Häufigkeiten für diese Mutationen angeben:

1078delT, 2184delA, 3905insT und Y1092X.

Die Astra Biotech GmbH nimmt für die angegebenen Mutationen daher geringe relative Häufigkeiten in der deutschen Bevölkerung an und empfiehlt, die der Auswahl zugrunde liegenden Daten nochmals zu überprüfen. Besondere Beachtung sollte hierbei finden, inwiefern Daten von Verwandten in die Auswertung eingeflossen sind und ob es sich ausnahmslos um Daten von Mukoviszidose-Erkrankten handelt.

Eine genauere Angabe der zugrunde liegenden Daten und Methodik der Datenauswertung wäre wünschenswert.

Mit freundlichen Grüßen,

Gregor Rottwinkel  
Produktspezialist

## **Stellungnahme der GEKO gemäß § 16 Abs. 2 GenDG - Genetische Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose bei Neugeborenen**

Die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) hat die ihr vorgelegten Unterlagen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur genetischen Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose gemäß § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG) geprüft und bewertet.

1.

Nach § 16 Abs. 1 GenDG darf eine genetische Reihenuntersuchung nur vorgenommen werden, wenn sie auf eine Erkrankung oder gesundheitliche Störung zielt, „die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik vermeidbar oder behandelbar ist oder der vorgebeugt werden kann“. Mukoviszidose ist eine erbliche Stoffwechselerkrankung, die weder vermeidbar ist, noch kann ihr vorgebeugt werden. Jedoch ist sie behandelbar, indem durch verschiedene Therapieansätze Symptome verbessert oder gelindert werden können. Mit der genetischen Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose bei Neugeborenen soll eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts erreicht werden. Studien aus anderen Ländern zeigen, dass durch diese Reihenuntersuchung Interventionen sehr früh möglich sind und dadurch die Lebensqualität und Lebenserwartung der Kinder mit Mukoviszidose erhöht werden können. Wenn gesicherte Daten dazu auch noch nicht vorliegen, sind solche Effekte auf dem Hintergrund der Erfahrungen aus anderen Ländern jedoch auch für Deutschland zu erwarten.

Eine genetische Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose nach dem unten erläuterten Konzept wird von der GEKO daher befürwortet.

2.

Die von der GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG durch Prüfung und Bewertung zu beantwortende Frage, ob „das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist“, ist zu bejahen.

Die Richtlinie des G-BA zur genetischen Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose entspricht den wesentlichen Anforderungen der Richtlinie der GEKO an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG. Für das Screening auf Mukoviszidose ist ein 3-stufiger Screening-Algorithmus in Kombination mit einem Failsafe vorgesehen. Für die einzelnen Komponenten des Algorithmus gibt es hinreichend gesicherte wissenschaftliche Evidenz.

Durch die derzeitigen Annahmen, die dem Untersuchungsablauf in diesem Algorithmus zugrunde liegen, wird allerdings eine im Vergleich zu anderen Algorithmen erhöhte Zahl an falsch positiven Screeningbefunden in Kauf genommen. In den Tragenden Gründen zur Richtlinie wird dies damit begründet, dass weniger DNA-Mutationsanalysen durchgeführt werden und somit weniger Anlageträger (*engl.* Carrier) entdeckt werden sollen.

3.

In der hier vorgesehenen Kombination ist der Algorithmus bislang nicht wissenschaftlich evaluiert und publiziert. Eine Überprüfung der wissenschaftlichen Evidenz des gewählten Screeningverfahrens im Sinne der von der GEKO in ihrer Richtlinie geforderten „kontinuierlichen Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität“ wird vom G-BA befürwortet und ist aus Sicht der GEKO unverzichtbar, um als qualitätssichernde Maßnahme eine hohe wissenschaftliche Aussagekraft der Testung zu gewährleisten und

damit zugleich eine unnötige Beunruhigung von Eltern nicht erkrankter Kindern auf ein möglichst geringes Maß zu reduzieren.

In der Richtlinie des G-BA zum Screening auf Mukoviszidose ist in § 42 eine Evaluation nach 3 Jahren vorgesehen. Die GEKO weist ausdrücklich darauf hin, dass für die Qualitätssicherung und eine aussagekräftige Evaluation die Rückmeldung sowohl des positiven als auch des negativen Ergebnisses der Konfirmationsdiagnostik an das Screeninglabor notwendig ist. Hierfür ist die Einwilligung der Eltern einzuholen. Im Screeninglabor müssen diese Befunde dokumentiert und zusammen mit den Ergebnissen der Laboranalysen der für die Durchführung der Evaluation vorgesehenen Stelle anonymisiert zur Verfügung gestellt werden.

Diese Evaluation ist bei dem in Deutschland geplanten, bisher in keinem anderen Land erprobten Screeningverfahren von besonderer Bedeutung.

Gendiagnostik-Kommission beim Robert Koch-Institut  
26. Juni 2015

**Kinder-Richtlinien: Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)****Übersicht über die Auswertung der Stellungnahmen der Stellungnahmeberechtigten**

Stellungnehmer	Eingang	Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.(GfH)	08.07.2014	„die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik begrüßt den Beschluss des G-BA. Die beschlossene Strategie steht im Einklang mit dem Gendiagnostikgesetz und berücksichtigt auch das Recht auf Nichtwissen bezüglich einer CF-Anlageträgerschaft (mögliche Heterozygoten-Befunde) durch die Einbeziehung eines failsafe-Verfahrens: Ein positiver Befund des Screenings, der sich in der Konfirmationsdiagnostik nicht bestätigt, bedeutet nicht zwangsläufig, dass das Screening-positive Neugeborene automatisch CF-Anlageträger (Carrier) ist. Wir sehen keine Kritikpunkte.“	Die Zustimmung wird zur Kenntnis genommen. Aufgrund der Stellungnahme wird kein Änderungsbedarf gesehen.
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.	18.07.2014	„Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin unterstützt die Entscheidung, das Neugeborenen-Screening neben dem Screening auf metabolische Erkrankungen nun auf die Mukoviszidose auszuweiten nachdrücklich. Nach unserer Überzeugung ist die wissenschaftliche Evidenz für den Nutzen des Screenings auf Mukoviszidose nunmehr als gesichert anzusehen und entsprechend wurde dieser Schritt in zahlreichen Ländern bereits vollzogen. Damit ist der geplante Beschluss ein wichtiger Schritt zur Vervollständigung des Angebots an die Eltern, schwere Erkrankungen bei ihrem Kind frühzeitig zu erfahren, um diesen dann die notwendige medizinische Hilfe zuteilwerden zu lassen.“	



		<p>Dennoch sehen wir bei einigen wenigen Punkten noch die Möglichkeit zur Verbesserung, damit das Screening auf Mukoviszidose so reibungslos und unproblematisch wie möglich eingeführt werden kann.</p> <p>1. Wir halten eine getrennte Aufklärung und Einwilligung für das Screening auf metabolische Erkrankungen und das Screening auf Mukoviszidose, wie es im geplanten GBA Beschluss vorgesehen ist, für problematisch und kompliziert. Es ist zu befürchten, dass ein Teil der Eltern das Screening auf Mukoviszidose aufgrund der zusätzlichen Einwilligung ablehnen könnte. Wir schlagen deshalb vor, die Aufklärung bezüglich des Screenings auf Mukoviszidose in einer gekürzten Form in den bestehenden Aufklärungsbogen für das Screening auf metabolische Erkrankungen zu integrieren.</p> <p>2. Die Aufklärung für das Screening auf Mukoviszidose scheint inhaltlich sehr kompliziert und wird viele der Eltern überfordern. Formulierungen wie „positives und negatives Reihenuntersuchungsergebnis“ sind für nicht im medizinischen Bereich tätige Eltern kaum verständlich. Diese Begriffe sollten besser durch „Normalbefund“ und „kontrollbedürftigen“ oder „auffälligen Befund“ geändert werden.</p>	<p>Zu 1) Das erweiterte Neugeborenen-Screening und das Screening auf Mukoviszidose sind getrennte Früherkennungsmethoden mit unterschiedlicher inhaltlicher Ausgestaltung. Da diese Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt werden können, sind getrennte Elterninformationen zu erstellen. Aus diesem Grund wird hier kein Änderungsbedarf gesehen.</p> <p>zu 2) Der Vorschlag wird begrüßt. Die Anmerkung wird in der Elterninformation aufgegriffen und „auffällig“ durch „kontrollbedürftig“ ersetzt. Grundsätzlich dient die Elterninformation als Unterstützung zum ärztlichen Aufklärungsgespräch.</p>
--	--	---	--

		<p>3. In dem Richtlinien-Entwurf ist keine Handlungsanweisung für das Tracking oder eine mögliche Einbindung einer Hotline zur fachlich kompetenten Information der Eltern bei auffälligem Screeningergebnis und zur Unterstützung bei der Vereinbarung eines Termins zur Evaluation eines auffälligen Screeningergebnisses vorgesehen. Dies sollte nach Möglichkeit ergänzt werden.</p> <p>4. Wünschenswert aus Sicht der Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin wäre zudem, die Richtlinie um einen Abschnitt zu ergänzen, welcher die Evaluation eines auffälligen Screeningergebnisses regelt. Zur Qualitätssicherung sollte hierbei unserer Ansicht nach sichergestellt werden, dass ein Kind mit auffälligem Screeningergebnis in einem zertifizierten Mukoviszidose-Zentrum vorgestellt wird, um eine entsprechende Qualität bei der Diagnostik und Therapie dieser Kinder zu gewährleisten. Zumindest sollten in der Richtlinie jedoch Qualitätsanforderungen für die Durchführung des Schweißtests verankert werden.“</p>	<p>Zu 3) Der Beschlussentwurf enthält in § 7 und § 9 Regelungen mit denen eine Teilnahme am Screening sowie die nachfolgende Abklärung auffälliger Befunde gewährleistet werden soll. Es wird zunächst noch einmal übereinstimmend festgestellt, dass durch den vorliegenden RL-Entwurf bestehende Strukturen des Trackings nicht zerstört würden. Die Vorgaben der Länder werden vom G-BA respektiert. Hierbei wird die weitere Nutzung vorhandener bzw. die Einrichtung von Tracking-Strukturen nachdrücklich begrüßt. Es wird daher kein Änderungsbedarf gesehen.</p> <p>Zu 4) Die Bestätigungsdiagnostik ist nicht Gegenstand dieses Screeningverfahrens. Die Empfehlung, ein Kind mit auffälligem Screeningergebnis in einer Mukoviszidose-spezialisierten Einrichtung vorzustellen, wird im Beschlussentwurf und in der Elterninformation gegeben. Im §§ 6 und 9 Abs. 2 der Anlage 2a sowie in der Elterninformation wird deutlich der Schweißtest adressiert. In den Tragenden Gründen wird im Kapitel 7.1.4 auf die S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ hingewiesen.</p>
Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V.	19.07.2014	„Die GPGE begrüßt die Beschlussvorlage zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose ausdrücklich und empfiehlt dessen deutschlandweite Einführung. Insbesondere kann durch das Screening vermieden werden,	

		<p>dass erst das Auftreten einer Gedeihstörung zur Diagnose führt. So kann eine Malnutrition mit ihren potentiellen negativen Folgen für den Krankheitsverlauf der CF, aber auch für die langfristige kognitive, motorische und psychomentale Entwicklung des betroffenen Kindes vermieden werden.</p> <p>Die Bewertung der maßgeblichen Gründe für die Einführung des Screenings wird von Seiten unserer Fachgesellschaft bestätigt.</p> <p>Zum Screening-Algorithmus möchten wir aber folgende Aspekte zu bedenken geben und bitten um Überarbeitung:</p> <p>Im Text des Dokuments zu den „Tragenden Gründen des Beschlusses“ heißt es:  <i>„In ca. 10% der abklärungsbedürftigen Kinder funktioniert der Schweißtest nicht, dann muss ein alternatives Verfahren der Konfirmationsdiagnostik durchgeführt werden.</i></p> <p>Hier kann dann auf die NPD und ICM zurückgegriffen werden.“</p> <p>Nach Literaturanalyse und klinischer Erfahrung sollte an dieser Stelle ausführlicher und konkreter auf die Situation der unzureichenden Schweißmenge („quantity not sufficient; QNS) eingegangen werden, was vermutlich mit der Umschreibung „...funktioniert der Schweißtest nicht..“ gemeint ist. Hier handelt es sich um ein international bekanntes und diskutiertes Problem (1-5). Eine unzureichende Schweißproduktion wird insbesondere bei Frühgeborenen und Kindern unter 3 kg Gewicht gefunden (1-5). Da eine Störung der Pankreasfunktion als Folge der Mukoviszidose</p>	<p>Die Bestätigungsdiagnostik ist nicht Gegenstand dieses Screeningsverfahrens.</p> <p>Die Tragenden Gründen wurden dahingehend angepasst, dass für eine sichere Bestätigung der Erkrankung auf die Leitlinie zur „Diagnose der Mukoviszidose“ verwiesen wurde (S2-Konsensus-Leitlinie AWMF 026-023; 2013). Dies soll der Klarstellung dienen.</p>
--	--	---	--

		<p>bereits bei Geburt vorkommen kann, haben Kinder mit Mukoviszidose ein erhöhtes Risiko, nicht adäquat an Gewicht zuzunehmen und die 3 kg-Grenze später zu überschreiten.</p> <p>Insofern sollte für diese Situation ein praktikables und überall verfügbares Vorgehen etabliert werden, um die unvermeidlich auftretenden Sorgen und Ängste der Eltern bei fehlendem Ergebnis nicht durch Warten auf weitere Diagnostik zu verlängern oder andererseits auch nicht die Einleitung einer adäquaten Therapie zu verzögern.</p> <p>Hierzu ist nach unserer Erfahrung der Vorschlag des Textes, bei „nicht funktionierender“ Schweißtestdiagnostik eine NPD oder ICM durchzuführen, wiederum nicht schlüssig. Diesbezüglich widerspricht sich zudem der Text dieses Abschnittes („<i>Außerdem liegen Standard Operating Procedures (SOPs) für NPD und ICM nicht für Kinder im Alter weniger Wochen vor.</i>“). Neben der Schwierigkeit der Durchführbarkeit weisen wir auf die geringe Verfügbarkeit dieser Diagnostik in wenigen Zentren in Deutschland hin. Dies hat lange Anfahrtswege und immer wieder auch Wartezeiten zur Folge. Wir schlagen vor, in Fällen von unzureichender Schweißproduktion entweder die Ergebnisse der bereits vorliegenden DNA-Mutationsdiagnostik in den klinischen Prozess mit einzubeziehen oder eine DNA-Mutationsdiagnostik zusätzlich vorzunehmen. Liegen zwei typischerweise krankheitsverursachende Mutationen auf unterschiedlichen Chromosomen vor, kann man</p>	
--	--	--	--

		<p>u. E. auf NPD oder ICM verzichten, eine Mukoviszidose-spezifische Therapie einleiten und den Schweißtest nach einigen Wochen wiederholen, dann mit erheblich besserer Chance auf eine ausreichende Schweißproduktion. Die Einbeziehung der DNA-Mutationsanalyse entspricht dabei dem Vorgehen in der Schweiz bei nicht möglicher Schweißtestdiagnostik (6).</p> <p>Der Text und die Grafik mit Darstellung des Algorithmus sollte aus den oben genannten Gründen überarbeitet werden.</p> <p>Wir schlagen außerdem vor, im Text oder im Algorithmus eine Bestimmung der Stuhlelastase bei den Kindern zu empfehlen, die zur Bestätigungsdiagnostik überwiesen werden. Der Nachweis einer Pankreasinsuffizienz bei einem jungen Säugling macht eine Mukoviszidose zusätzlich wahrscheinlich, da es im Kindesalter nur wenige andere, zudem sehr seltene, Erkrankungen gibt, die zur Pankreasinsuffizienz führen (Shwachman-Syndrom; Johansen-Blizzard-Syndrom). Darüber hinaus hat der Nachweis einer Pankreasinsuffizienz therapeutische Konsequenzen, da eine Enzymsubstitution eingeleitet werden sollte, um ein normales Gedeihen der Kinder sicherzustellen.“</p> <p><b>Literatur:</b> 1. Collins MN, Brawley CB, McCracken CE, Shankar PR, Schechter MS, Rogers BB. Risk factors for quantity not sufficient sweat collection</p>	
--	--	---	--

		<p>in infants 3 months or younger. Am J Clin Pathol. 2014 Jul;142(1):72-5</p> <p>2. Eng W, LeGrys VA, Schechter MS, Laughon MM, Barker PM. Sweat-testing in preterm and full-term infants less than 6 weeks of age. Pediatr Pulmonol. 2005 Jul;40(1):64-7.</p> <p>3. Kleyn M, Korzeniewski S, Grigorescu V, Young W, Homnick D, Goldstein-Filbrun A, Schuen J, Nasr S. Predictors of insufficient sweat production during confirmatory testing for cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2011 Jan;46(1):23-30</p> <p>4. Laguna TA, Lin N, Wang Q, Holme B, McNamara J, Regelmann WE. Comparison of quantitative sweat chloride methods after positive newborn screen for cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2012 Aug;47(8):736-42</p> <p>5. Legrys VA1, McColley SA, Li Z, Farrell PM. The need for quality improvement in sweat testing infants after newborn screening for cystic fibrosis. J Pediatr. 2010 Dec;157(6):1035-7.</p> <p>6. Rueegg CS, Kuehni CE, Gallati S, Baumgartner M, Torresani T, Barben J; Swiss CF Screening Task Force. One-year evaluation of a neonatal screening program for cystic fibrosis in Switzerland. Dtsch Arztebl Int. 2013 May;110(20):356-63.</p>	
Deutsche Gesellschaft für	22.07.2014	„Unsere Gesellschaft begrüßt ausdrücklich die Entscheidung, das	

<p>Kinder- und Jugendmedizin e.V.</p>		<p>Neugeborenen-Screening auch auf die Früherkennung der Mukoviszidose auszuweiten. Unserer Ansicht nach ist die wissenschaftliche Evidenz für den Nutzen des Screenings auf Mukoviszidose als gesichert anzusehen. Damit ist der geplante Beschluss ein wichtiger Schritt zur Vervollständigung des Neugeborenen-Screenings. Das neue Angebot wird es den Eltern ermöglichen, diese schwere Erkrankung bei ihrem Kind frühzeitig zu erfahren, um diesem dann die notwendige medizinische Hilfe zuteilwerden zu lassen.</p> <p>Dennoch sehen wir bei einigen Punkten noch die Möglichkeit zur Verbesserung, damit das Screening auf Mukoviszidose erfolgreich eingeführt werden kann.</p> <p>1. Die Elterninformation für das Screening auf Mukoviszidose sollte besser verständlich formuliert werden. Sie scheint zum Teil inhaltlich kompliziert und wird viele der Eltern überfordern.</p> <p>a. Formulierungen wie „positives und negatives Reihenuntersuchungsergebnis“ sind medizinischen Laien kaum verständlich. Diese Begriffe sollten deshalb besser durch „Normalbefund“ und „kontrollbedürftigen“ oder „auffälligen Befund“ ersetzt werden.</p>	<p>Grundsätzlich dient die Elterninformation als Unterstützung zum ärztlichen Aufklärungsgespräch.</p> <p>Zu a) Der Vorschlag wird begrüßt. Die Anmerkung „kontrollbedürftig“, statt „auffällig“ wird in der Elterninformation aufgegriffen.</p>
---------------------------------------	--	--	--

		<p>b. Im Weiteren sollte statt „Bestätigungsdiagnostik“ „weitere“ oder „endgültige Befundabklärung“ verwendet werden, da das Kind ja auch gesund sein kann.</p> <p>c. Wenn zudem auf den Schweißtest Bezug genommen wird, sollte statt „der Schweißtest belastet Ihr Kind nicht“ lieber geschrieben werden, dass dieser nicht „schadet“, denn einige Eltern werden die Durchführung des Schweißtests bei ihrem Kind durchaus als Belastung für dieses empfinden.</p> <p><i>2. Zu §4 Aufklärung und Einwilligung:</i> Die DGKJ gibt zu bedenken, dass die Formulierung in §4 Abs.2 des Entwurfs, dass die Screening-Untersuchung auf Mukoviszidose nur bis zu einem Alter von 4 Wochen durchgeführt werden kann, fehlinterpretiert werden könnte, indem sie auf das gesamte Neugeborenen-Screening angewendet wird. Wir empfehlen deshalb, an dieser Stelle den Passus "im Unterschied zum etablierten Neugeborenenstoffwechselscreening" einzufügen. Der Grund hierfür ist, dass das Screening auf einige andere Erkrankungen aus dem etablierten Neugeborenen-Screening auch nach 4 Wochen durchaus noch sinnvoll ist. Leider zeigen unsere Erfahrungen, dass aus unterschiedlichsten Gründen bei einem kleinen, aber nicht unerheblichem Teil der Kinder zuvor kein Screening durchgeführt wurde (derzeit ca. 0,1% aller gescreenten Kinder, d.h. ca. 700 im Jahr).</p>	<p>Zu b und c) Diese Anregung wurde geprüft. Der G-BA ist zu dem Schluss gekommen, keine Änderung vorzunehmen. Bestätigungsdiagnostik ist der gebräuchliche Begriff und der vorgeschlagene Begriff ist diesem in seiner Verständlichkeit nicht überlegen, sondern wirft mit Blick auf die „Endgültigkeit“ eher zusätzliche Fragen etwa zur Zulässigkeit weiterführender Diagnostik auf.</p> <p>Zu 2.) Bei dem erweiterten Neugeborenen-Screening steht der zeitkritische Aspekt im Vordergrund. Jedoch ist gemäß § 7 Anlage 2 der Kinder-Richtlinien eine Blutabnahme nach 4 Wochen nicht ausgeschlossen, sollte aber der absolute Ausnahmefall sein. Das Screening auf Mukoviszidose ist nicht so zeitkritisch, jedoch liefert die Auswertung der Ergebnisse nach 4 Wochen keine zuverlässigen Daten. Im weiteren sind das erweiterte Neugeborenen-Screening und das Screening auf Mukoviszidose getrennte Früherkennungsmethoden mit unterschiedlicher inhaltlicher Ausgestaltung. Da diese Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt werden können, sind getrennte Elterninformationen zu erstellen. Aus diesem Grund wird kein Änderungsbedarf gesehen.</p>
--	--	---	--



		<p><b>3. Zu §5 Untersuchungsmethode:</b>          Unsere Fachgesellschaft gibt außerdem zu bedenken, dass eine Aufnahme der derzeit im IRT/PAP/DNA-Protokoll verwendeten methodischen Grenzwerte direkt in den Text der Richtlinie nicht sinnvoll ist. Zwar ist es grundsätzlich richtig, eine Festlegung bzgl. der zu verwendenden Methoden zu treffen, allerdings ist Wissenschaft ständig im Fluss und möglicherweise werden Änderungen bzgl. der Grenzwerte irgendwann nötig. Aus diesem Grund sollte in der Richtlinie selbst eine allgemeine Formulierung verwendet werden und es könnte auf einen Anhang verwiesen werden, in dem die derzeit festgelegten und durch die Labore zukünftig zu nutzenden Grenzwerte veröffentlicht werden.</p> <p><b>4. Zu §6 Grundsätze des Screeningverfahrens:</b>          Auch die Formulierung aus §6: „... ist der Einsender zeitnah, spätestens innerhalb von 14 Kalendertagen ... zu informieren“ könnte irreführend sein. Hier würden wir eine Ergänzung wie folgt vorschlagen, um Missverständnissen vorzubeugen: „Ist jedoch der Screeningbefund im Stoffwechselscreening pathologisch, so ist der Einsender umgehend zu informieren, auch wenn das Ergebnis des CF-Screenings noch nicht vorliegt.“</p> <p><b>5. Zu §8 Probenentnahme und Probenbearbeitung:</b>          Um zu verhindern, dass Kinder, bei denen die Blutentnahme für das Neugeborenen-Screening durch eine Hebamme erfolgt, kein</p>	<p>Zu 3.) Der G-BA wird den Grenzwert durch einen Perzentilenwert ersetzen, sobald hierfür eine ausreichende Datenlage geschaffen ist.</p> <p>Zu 4) Das erweiterte Neugeborenen-Screening und das Screening auf Mukoviszidose sind getrennte Früherkennungsmethoden mit unterschiedlichen inhaltlichen Anforderungen und somit in getrennten Anlagen der Kinder-Richtlinie eindeutig geregelt.</p> <p>Zu 5.) Die Befürchtung wird geteilt. Jedoch ist gemäß § 13 Absatz 2 Gendiagnostikgesetz eine Erweiterung des Zwecks über den Zweck, für den sie gewonnen wurde hinaus, wie im Falle der Hebammen geleiteten Geburten vorgeschlagen,</p>
--	--	---	---

		<p>Stoffwechselscreening erhalten oder dass dies zu spät geschieht, schlagen wir vor, dass das Mukoviszidose-Screening in diesem Fall nach Aufklärung durch den Kinderarzt aus der gleichen Blutprobe wie das Stoffwechselscreening durchgeführt werden kann, sobald die Einwilligung für das Mukoviszidose-Screening (oder eine Fax-Kopie dessen) im Labor eingegangen ist. Leider haben erfahrungsgemäß viele der Eltern, die für ihr Kind eine Entbindung durch die Hebamme außerhalb des Krankenhauses wünschen, mit einer zusätzlichen Blutabnahme ein Problem. Um eine solche zweite Blutentnahme zu vermeiden, würden sich die Eltern dann wahrscheinlich entweder gegen das Mukoviszidose-Screening oder aber gar gegen das etablierte Stoffwechselscreening entscheiden, letzteres wahrscheinlich um beides dann ggf. beim Kinderarzt nachzuholen. Dieses Szenario sollte aber unbedingt vermieden werden, da es die Gefahr birgt, dass letztendlich gar kein oder ein für einige Stoffwechselkrankheiten zu spätes Screening durchgeführt wird.</p> <p>6. In diesem Zusammenhang wäre es auch wichtig festzulegen, dass die Dokumentation des Mukoviszidosescreenings im „Gelben Untersuchungsheft“ getrennt von der Dokumentation des Stoffwechselscreenings erfolgt.</p> <p>7. Wünschenswert wäre aus Sicht unserer</p>	<p>im Nachgang nicht zulässig. Hierzu bedürfte es nämlich nicht nur allgemein der Einwilligung des Betroffenen, sondern spezifisch der Einwilligung der „Person, von der die genetische Probe stammt“. Letzteres schließt die Vertretungsbefugnis der Personensorgeberechtigten in dieser Fallkonstellation aus. Da nur ein sehr geringer Anteil der Neugeborenen betroffen sein wird, verzichtet der G-BA daher auf Regelungen zu dieser Teilgruppe. Der G-BA geht davon aus, dass im Aufklärungsgespräch der Hebamme auf den zeitkritischen Aspekt des erweiterten Neugeborenen-Screenings hingewiesen wird.</p> <p>Zu 6.) Dieser Aspekt wird bei den Beratungen zur Dokumentation im „Gelben Heft“ aufgegriffen werden.</p> <p>Zu 7.) Die Bestätigungsdiagnostik ist nicht</p>
--	--	---	---

		<p>Gesellschaft zudem, auch die Richtlinie bezüglich der Regelung in Hinblick auf die Evaluation eines auffälligen Screeningergebnisses zu ergänzen. Zur Qualitätssicherung sollte unserer Ansicht nach sichergestellt werden, dass ein Kind mit auffälligem Screeningergebnis in einem „zertifizierten“ Mukoviszidose-Zentrum zur Konfirmationsdiagnostik vorgestellt wird. Nur so lässt sich unserer Ansicht nach eine entsprechende Qualität bei der Diagnostik und Therapie dieser Kinder gewährleisten. In jedem Fall sollte aber auf die einschlägige AWMF-Leitlinie zur „Diagnose der Mukoviszidose“ einschließlich der Qualitätsanforderungen für die Durchführung des Schweißtests verwiesen werden.</p> <p>8. Kritisch sehen wir zudem, dass in dem Richtlinien-Entwurf keine Handlungsanweisung für das Tracking gegeben wird. Auch eine mögliche Einbindung einer Hotline zur fachlich kompetenten Information der Eltern bei auffälligem Screeningergebnis und zur Unterstützung bei der Vereinbarung eines Termins zur Abklärung eines auffälligen Screeningergebnisses wäre unsererseits ein Vorschlag zur Qualitätsverbesserung.</p> <p>9. Zudem wird auch nicht auf das Problem der Finanzierung des erhöhten Aufwands für die Aufklärung und das Tracking in</p>	<p>Gegenstand dieses Screeningverfahrens. Die Empfehlung, ein Kind mit auffälligem Screeningergebnis in einer Mukoviszidose-spezialisierten Einrichtung vorzustellen, wird im Beschlussentwurf und in der Elterninformation gegeben.</p> <p>Im §§ 6 und 9 Abs. 2 sowie in der Elterninformation wird deutlich der Schweißtest adressiert. In den Tragenden Gründen wird im Kapitel 7.1.4 auf die S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ hingewiesen.</p> <p>Zu 8.) Der Beschlussentwurf enthält in § 7 und § 9 Regelungen mit denen eine Teilnahme am Screening sowie die nachfolgende Abklärung auffälliger Befunde gewährleistet werden soll. Es wird zunächst noch einmal übereinstimmend festgestellt, dass durch den vorliegenden Richtlinien-Entwurf bestehende Strukturen des Trackings nicht zerstört würden. Die Vorgaben der Länder werden vom G-BA respektiert. Hierbei wird die weitere Nutzung vorhandener bzw. die Einrichtung von Tracking-Strukturen nachdrücklich begrüßt. Es wird daher kein Änderungsbedarf gesehen.</p> <p>Zu 9.) Die Finanzierung liegt nicht im Regelungsbereich des G-BA. Es wird daher kein Änderungsbedarf gesehen.</p>
--	--	--	---

		dem Richtlinienentwurf eingegangen. Unserer Ansicht nach bedeutet Screening aber nicht nur, eine Erkrankung zu finden, sondern auch, die Erkrankung vor der Entscheidung für das Screening fachgerecht zu erläutern (Aufklärung) und im Nachhinein die Diagnose zu sichern und den Patienten einer Therapie zuzuführen (Tracking). Beide Elemente (Aufklärung und Tracking) sind untrennbare Bestandteile des Screening-Prozesses und müssen auch für das Screening auf Mukoviszidose gewährleistet sein!“	
Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin	22.07.2014	„Zunächst einmal sind wir sowohl seitens der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) als auch der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) sehr froh, dass es in der Sache des CF-Screenings nach langen und intensiven Diskussionen nunmehr vorangeht, da die wissenschaftliche Evidenz für den Nutzen des Screenings nach unserer festen Überzeugung nunmehr als gesichert anzusehen ist. Dennoch sehen wir mit der Einführung des Screenings – wie hier vorgeschlagen - mit einer sequentiellen Untersuchung von immunreaktivem Trypsin (IRT), pankreasassoziiertem Protein (PAP) und der automatisch aus der gleichen Karte folgenden DNA-Untersuchung ein potentiell Problem und möchten daher in der Sequenz für die Aufklärung eine Modifikation vorschlagen. Wie im Text ausgeführt und aus den wissenschaftlichen Studien offenkundig geworden ist, wird bei einem sequentiellen IRT-/PAP-Screening nur bei einem von etwa 800 zu	

		<p>untersuchenden Kindern eine DNA-Untersuchung erforderlich werden. Auch wenn uns klar ist, dass das Neugeborenen-Screening bereits jetzt den Regularien des Gendiagnostikgesetzes unterliegt, erscheint es uns für die subjektive Wahrnehmung in der Information an die Eltern essentiell, dass mit dem jetzt einzuführenden CF-Screening bereits primär für alle Patienten eine unmittelbare DNA-Untersuchung möglich wird und darüber auch aufzuklären ist. Dieses birgt unseres Erachtens zwei Risiken:</p> <p>1. Bei der in bestimmten Bevölkerungsteilen vorherrschenden Skepsis gegenüber DNA-Untersuchungen steht unseres Erachtens zu befürchten, dass einige Eltern gleich das gesamte Neugeborenen-Screening ablehnen werden. Da jedoch auch für die Kinder dieser Eltern das statistische Risiko in der Höhe von etwa 1:4.000 für das Vorliegen einer Hypothyreose und etwa 1 : 10.000 für das Vorliegen einer Phenylketonurie existiert, deren zu spätes Erkennen mit einer lebenslangen und nicht mehr korrigierbaren Intelligenzminderung bis hin zur schwersten Retardierung verknüpft ist, erscheint uns das Risiko, auch nur einen einzigen derartigen Patienten mit einer solchen Erkrankung wegen der primären DNA-Untersuchung für das CF-Screening zu spät zu diagnostizieren, als sehr erheblich.</p> <p>2. Bei einer Aufklärungspflicht über auch die DNA-Untersuchung bei allen zu screenenden Neugeborenen müssen wir uns vor Augen</p>	<p>zu 1) Der G-BA geht davon aus, dass eine sachgerechte Aufklärung der Eltern durch die Ärztin oder den Arzt erfolgt. Die DNA-Mutationsanalyse wird nach den beiden Enzymatischen Tests (IRT/PAP) durchgeführt, wenn nicht schon vorher ein positiver Screeningbefund (IRT <math>\geq</math> 99,9 Perzentile) vorliegt. Damit soll die Anzahl der abzuklärenden Befunde und eine damit verbundene Beunruhigung der Eltern minimiert werden.</p> <p>Zu 2) Der G-BA geht nicht davon aus, dass eine sachgerechte Aufklärung gemäß GenDG der Eltern durch eine Ärztin oder einen Arzt sich</p>
--	--	--	--

		<p>halten, dass etwa 850 geburtshilfliche Kliniken in der Bundesrepublik existieren, aber nur etwa 360 Kinderkliniken. Selbst wenn man davon ausgeht, dass alle diese Kinderkliniken dort existieren, wo auch eine Geburtshilfe vorhanden ist, verbleiben noch etwa 400 geburtshilfliche Einrichtungen ohne angeschlossene Kinderklinik. Uns muss klar sein, dass bei allem guten Willen die Aufklärung durch Gynäkologen und Geburtshelfer zur DNA-gebundenen CF-Diagnostik fachfremd sein und die Kolleginnen und Kollegen überfordern würde.</p> <p>Würde man, was wir vorschlagen möchten, die Aufklärung über die unmittelbare DNA-Untersuchung erst nach einem pathologischen IRT-/PAP-Screening vorsehen, wäre diese Aufklärung nur von einem von 800 Neugeborenen erforderlich. Diese könnte dann zielgerichtet durch Ärzte erfolgen, die in der Aufklärung für derartige Erkrankungen erfahren und mit der Sache vertraut sind. Dieses Auseinanderziehen von primärer Neugeborenen-Screening-Aufklärung, die natürlich unverändert beibehalten werden muss, und der spezifischen Aufklärung über die DNA-Untersuchung nach pathologischem IRT-/PAP-Test wäre also den betroffenen Eltern sehr viel leichter und plausibler zu vermitteln, da dann ja bereits ein pathologischer IRT-/PAP-Befund vorliegt.</p> <p>Daher möchten wir dringend vorschlagen, die Sequenz der Aufklärung in der genannten Weise zu modifizieren.“</p>	<p>grundlegend ändert, wenn keine DNA-Mutationsanalyse im Screeningalgorithmus enthalten wäre.</p>
--	--	---	--

<p>Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V.</p>	<p>24.07.2014</p>	<p>„Zunächst begrüßt der Vorstand der GNPI den Umstand, dass es bezüglich CF-Screening nach langen und intensiven Diskussionen nunmehr vorgeht.</p> <p>Allerdings sieht der Vorstand der GNPI ein Problem mit dem in dem Beschlussentwurf vorgesehenen Vorgehen, nämlich dass neben der Untersuchung von immunreaktivem Trypsin (IRT) und pankreasassoziiertem Protein (PAP) aus der gleichen Trockenblutkarte immer und automatisch eine DNA-Untersuchung erfolgen soll.</p> <p>Wie aus wissenschaftlichen Studien offenkundig geworden und im Beschlusstext ausgeführt ist, wird bei einem IRT-/PAP-Screening nur bei einem von etwa 800 Kindern eine DNA-Untersuchung erforderlich werden. Auch wenn uns bewusst ist, dass das Neugeborenen-Screening bereits jetzt den Regularien des Gendiagnostikgesetzes unterliegt, erscheint es uns problematisch, dass mit dem jetzt vorgesehenen CF-Screening bereits primär für alle Neugeborenen eine DNA-Untersuchung vorgesehen ist, was eine entsprechende Aufklärung der Eltern zwingend erforderlich macht.</p> <p>Dieses Vorgehen birgt unseres Erachtens zwei Risiken:</p> <p>1. Angesichts der bei vielen Menschen</p>	<p>Es wird ein dreistufiges Screening empfohlen, um die Anzahl der kontrollbedürftigen Befunde und eine damit verbundene Beunruhigung der Eltern zu minimieren.</p> <p>Zu 1) Der G-BA geht nicht davon aus, dass eine</p>
---	-------------------	---	---

		<p>bestehenden Skepsis gegenüber DNA-Untersuchungen steht unseres Erachtens zu befürchten, dass nicht wenige Eltern das gesamte Neugeborenen-Screening ablehnen werden, wenn sie einer DNA-Untersuchung zustimmen sollen. Jedoch besteht auch für die Kinder dieser Eltern ein statistisches Risiko von etwa 1 : 4.000 für das Vorliegen einer Hypothyreose und etwa 1 : 10.000 für das Vorliegen einer Phenylketonurie. Da ein zu spätes Erkennen dieser Krankheiten mit einer lebenslangen und nicht mehr korrigierbaren Intelligenzminderung bis hin zur schwersten Behinderung verknüpft ist, erscheint uns das Risiko, auch nur einen einzigen Patienten mit einer solchen Erkrankung wegen der primären DNA-Untersuchung für das CF-Screening zu spät zu erkennen, als sehr relevant.</p> <p>2. Bei einer Aufklärungspflicht über die DNA-Untersuchung bei allen Neugeborenen ist zu berücksichtigen, dass in der Bundesrepublik Deutschland etwa 800 geburtshilfliche Abteilungen existieren, aber nur etwa 300 Kinderkliniken. Selbst wenn man davon ausgeht, dass alle diese Kinderkliniken dort existieren, wo auch eine Geburtshilfe vorhanden ist, verbleiben noch etwa 500 geburtshilfliche Einrichtungen ohne angeschlossene Kinderklinik. Bei allem guten Willen wird die Aufklärung zur DNA-gebundenen CF-Diagnostik durch Frauenärzte fachfremd sein und viele Kolleginnen und Kollegen überfordern.</p> <p>Wir schlagen deshalb vor, die DNA-</p>	<p>sachgerechte Aufklärung der Eltern gemäß GenDG durch eine Ärztin oder einen Arzt sich grundlegend ändert, wenn keine DNA-Mutationsanalyse im Screeningalgorithmus enthalten wäre.</p>
--	--	---	--



		<p>Untersuchung erst nach einem pathologischen IRT-/PAP-Screening vorzunehmen. Dann wäre eine Aufklärung der Eltern zur DNA-Untersuchung nur bei einem von 800 Neugeborenen erforderlich. Diese könnte dann zielgerichtet durch Ärztinnen und Ärzte erfolgen, die mit dieser Erkrankung vertraut und erfahren sind. Bei einer derartigen Trennung von primärer Aufklärung zum Neugeborenen-Screening, die natürlich unverändert beibehalten werden muss, und der spezifischen Aufklärung über die DNA-Untersuchung nach pathologischem IRT-/PAP-Test wäre den Eltern ein DNA-Test sehr viel leichter zu vermitteln, da dann ja bereits ein pathologischer IRT-/PAP-Befund vorläge.</p> <p>Daher möchten wir dringend vorschlagen, die sequentielle Abfolge des CF-Screenings und damit auch der Aufklärung in der genannten Weise zu modifizieren.“</p>	
Bundesärztekammer	24.07.2014	<p>„Die Bundesärztekammer begrüßt, dass der G-BA einen Maßnahmenentwurf konsentieren konnte, welcher das Ziel hat, die medizinisch anspruchsvolle Versorgung von Mukoviszidose-Patienten zu verbessern.</p> <p>Die Bundesärztekammer hält es grundsätzlich für geboten, auch für die Einführung von Früherkennungsmaßnahmen und Screeningprogrammen hohe Maßstäbe an die wissenschaftliche Evidenz zu stellen und dabei besonderes Augenmerk auf potentielle Risiken zu richten, da zumindest bevölkerungsbezogene Screeningprogramme und die darin</p>	

		<p>durchgeführten und ausgelösten Maßnahmen naturgemäß überwiegend nicht erkrankte Personen betreffen (je nach Prävalenz der Zielkrankheit in der Screeningpopulation).</p> <p>Vor diesem Hintergrund hatte sich die Bundesärztekammer erst kürzlich zu den auch hier in Rede stehenden Kinder-Richtlinien bei der Frage der Einführung eines augenärztlichen Sehscreenings bei Vorschulkindern dahingehend positioniert, die - primär mit einer unsicheren Studienlage zum Nutzen des Screenings begründete - Entscheidung des G-BA auf Nichteinführung eines solchen Screenings als nachvollziehbar einzustufen (siehe die Stellungnahme vom 30.06.2014). Die Bundesärztekammer weist darauf hin, dass in dem vorliegenden Beschlussentwurf eine ebenfalls explizit als unbefriedigend ausgewiesene Studienlage nun zu einer entgegengesetzten Entscheidung des G-BA führen soll.</p> <p>Das Fehlen einer kausalen Therapie, die relative Seltenheit der Erkrankung, der damit einhergehende geringe positive Prädiktionwert der verwendeten Tests sowie der Aufwand für diese Tests sind nur einige Faktoren, die für die Einführung eines populations-bezogenen Screenings auf Mukoviszidose berücksichtigt werden müssen. Die Seltenheit einer Erkrankung und begrenzte therapeutische Optionen schließen andererseits ein Screening nicht grundsätzlich aus, dies ist angesichts der Einführung des Erweiterten Neugeborenen-</p>	<p>Der G-BA hat in seiner Beratung zur Nutzenbewertung für ein Screening auf Mukoviszidose auch die medizinische Notwendigkeit in seine Überlegungen einbezogen. Dabei ist zu beachten, dass es bisher keinerlei Screening auf Mukoviszidose gibt und im Falle einer späten Diagnosestellung die Entwicklung des Kindes bereits deutlich eingeschränkt sein kann. Im Falle des Sehscreenings gibt es bereits etablierte Untersuchungen durch Kinderärzte, die im Rahmen der Überarbeitung der Richtlinie auch nochmals fachlich strukturiert und angepasst wurden. Es wurde vom G-BA entschieden, diese etablierten Untersuchungen nicht durch ein augenärztliches Screening zu ersetzen bzw. auszuweiten.</p>
--	--	---	--

		<p>Screenings durch den G-BA einerseits und erweiterter Interpretationen der klassischen WHO-Screening-Kriterien nach Wilson und Junger aus den 1960er Jahren deutlich geworden.</p> <p>Für ein Screening auf Mukoviszidose ergeben sich laut eigener Einschätzung des G-BA allerdings lediglich „Hinweise“ auf „Vorteile“ (für die körperliche Entwicklung der Kinder), wobei die klinische Relevanz dieser Vorteile als z. T. „unklar“ charakterisiert wird. Auch das nicht nur in den tragenden Gründen, sondern auch in den vorgesehenen Elterninformationen vorgetragene Schlüsselargument zugunsten des Screenings, wonach Lebensqualität und Lebenserwartung der Kinder verbessert würden (in den tragenden Gründen wird die Aussage zur Lebenserwartung in Abweichung von der Elterninformation einschränkend mit „ggf.“ versehen), kann laut tragenden Gründen nicht erkennbar durch gesicherte Erkenntnisse gestützt werden. Diese Bewertung des G-BA ist nicht deckungs-gleich mit den überwiegenden Einschätzungen hochspezialisierter Mukoviszidose-Zentren im In- und Ausland, die den Nutzen eines Mukoviszidose-Screenings als belegt erklären. Mit seiner klaren Entscheidung zugunsten der Einführung eines Screenings folgt der G-BA offenbar eher diesen Einschätzungen.</p>	<p>Die Evidenzlage für eine Nutzenbewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose ist trotz des Vorliegens randomisiert-kontrollierter Screeningstudien mit einer Beobachtungszeit von max. 16 Jahren nicht befriedigend. Die Auswertung der Studien zum Nutzen eines Screening auf Mukoviszidose hat jedoch gezeigt, dass die körperliche Entwicklung betroffener Kinder durch die Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes und damit frühe Einleitung entsprechender Therapien aufgrund des Screenings positiv beeinflusst wird. Ergänzend dazu ergab eine indirekte Verknüpfung von Studienergebnissen einen Hinweis, dass der Ernährungszustand ein prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben ist. Das Schadenpotential des Screenings, beispielsweise durch falsch-positive Befunde, Identifikation von milden Verlaufsformen oder Carrier wird als vergleichsweise gering eingeschätzt und kann durch eine entsprechende Ausgestaltung des Screenings minimiert werden.</p> <p>Der G-BA hat die verfügbaren Daten zum Nutzen und Schaden sorgfältig abgewogen und empfiehlt auf dieser Grundlage die Einführung eines</p>
--	--	--	---

		<p>Angesichts der hohen Krankheitslast einer Mukoviszidose und den äußerst komplexen Abwägungen eines populationsbezogenen Screenings wäre die wissenschaftliche Unterstützung des G-BA durch das IQWiG eine Option gewesen. Warum diese nicht genutzt wurde, während es bei anderen Fragestellungen eher die Regel ist (siehe z. B. die erwähnte Überlegung der Einführung eines augenärztlichen Sehscreenings in die Kinder-richtlinien), ist der Bundesärztekammer nicht bekannt.</p> <p>Ausgehend von dem Konsens zur Einführung des Screenings im G-BA möchte die Bundesärztekammer im folgenden noch einige Hinweise zu Formulierungen in der Anlage 2a und den tragenden Gründen geben, die mit Blick auf eine möglichst reibungslose Integration des Screenings in den Versorgungsalltag einerseits und mit Blick auf eine bessere Verständlichkeit der Regelungen andererseits möglicherweise noch verbessert werden könnten.</p> <p>Soll das Screening erfolgreich sein, erscheint eine gute Zusammenarbeit der verschiedenen Versorgungseinrichtungen unabdingbar. Dass wesentliche Elemente der Versorgung von Mukoviszidose-Patienten in hochspezialisierten</p>	<p>dreistufen Screenings auf Mukoviszidose.</p> <p>Die angeregte Streichung der Angabe „ggf.“ wird umgesetzt. Es erfolgt eine Anpassung der Elterninformation und in den Tragenden Gründen.</p> <p>Dieser Hinweis wird in den Tragenden Gründen aufgenommen und umgesetzt.</p>
--	--	---	--

		<p>Zentren stattfinden, der Regelungsbereich der Richtlinie sich aber zunächst lediglich auf die allgemeine Früherkennungsuntersuchungen von Kindern bezieht, ist ohne Zweifel eine Herausforderung für die Richtliniengestaltung. Allgemein ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass sich die tragenden Gründe teilweise exkursartig mit Versorgungsleistungen beschäftigen, die außerhalb der Festlegungen in Anlage 2a liegen. Viele Hinweise in den tragenden Gründen betreffen die auf Mukoviszidose-Behandlung spezialisierten Zentren, die aber nicht unmittelbar Adressaten der Kinder-Richtlinie sind.</p> <p>Die folgenden Hinweise betreffen einzelne Paragraphen der Anlage 2a sowie die zugeordneten Ausführungen in den tragenden Gründen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu § 1 Allgemeines</li> </ul> <p>Es sollten Art und Ausmaß der „<i>unverzöglichen Therapieeinleitung</i>“, die durch das Screening und die daraus resultierende zeitliche Vorverlagerung der Diagnosestellung ermöglicht werden soll, in den tragenden Gründen erläutert werden, um die Intention des Screenings zu verdeutlichen. Dazu würde auch ein Hinweis gehören, wann üblicherweise eine Mukoviszidose anhand von Symptomen, d. h. ohne Screening, diagnostiziert wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu § 5 Untersuchungsmethode</li> </ul>	<p>Im Bericht der Fachberatung Medizin wird in der Kurzzusammenfassung ein Hinweis zu diesem Sachverhalt gegeben.</p>
--	--	---	---

		<p>Die Informationen zu grundlegenden Eigenschaften der Tests sind dürftig. So werden keine konkreten Angaben zu Sensitivität und Spezifität genannt, weder für die einzelnen Teststufen noch für das Gesamtverfahren. Diese Angaben wären aber zur Beurteilung des Aufwand-Nutzen-Verhältnisses, zum Schadenspotenzial der Tests durch falschnegative und falschpositive Ergebnisse und des Aufwands durch nachgelagerte Bestätigungstests essenziell. Dass der positive Prädiktionwert des dreistufigen Testverfahrens bei lediglich 20 % liegt (was maßgeblich der geringen Prävalenz der Mukoviszidose geschuldet ist), ist ausschließlich der Elterninformation zu entnehmen (<i>„Nur 1 von 5 Kindern mit einem positiven Reihenuntersuchungsergebnis hat tatsächlich Mukoviszidose.“</i>)</p> <p>Eine wichtige (und im Beschlussentwurf fehlende) Information zur Beurteilung des gewählten Konstrukts eines dreistufigen Screenings wäre etwa auch, wie hoch der Anteil der erkrankten Kinder ist, die nicht identifiziert werden (Falschnegative), da durch die sequenzielle Kombination dreier Testverfahren eine Absenkung der Nettosensitivität inhärent ist. In diesem Zusammenhang sollte die Aussage in den tragenden Gründen <i>„Die Kombination mit einem weiteren Test (zweiter IRT, DNA-Mutationsanalyse) erhöhte die Sensitivität und den positiven prädiktiven Wert deutlich“</i> überprüft werden. Sequenzielles</p>	<p>Informationen zu den grundlegenden Eigenschaften der Tests wurden in der Abbildung 1 der Tragenden Gründe sowie in der Zusammenfassenden Dokumentation gegeben.</p> <p>Die Anregung ist zutreffend und wird umgesetzt.</p>
--	--	---	---

		<p>Testen erhöht nicht die Sensitivität, sondern die Spezifität. Die Verminderung der Anzahl der falsch positiven wird mit einem Verlust der Sensitivität erkaufte. Umgekehrt würde es sich bei einem simultanen (parallelen) Testen verhalten; das in § 5 als Untersuchungsmethode beschriebene Verfahren ist aber als sequenzielles Screening erkennbar.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu § 6 Grundsätze des Screening-Verfahrens</li> </ul> <p>Präzisierungsbedürftig innerhalb des Verfahrens erscheint die Rolle der Konfirmationsdiagnostik. Laut § 5 erstreckt sich das Screening auf ein dreistufiges Verfahren (zwei Stufen mittels konventionellen Laboruntersuchungsverfahren und eine dritte Stufe mittels molekulargenetischer Untersuchung). Die notwendige Abklärung eines positiven Screenings durch einen Bestätigungstest (i. d. R. Schweißtest), der weder durch den Einsender [die Ärztin oder der Arzt, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat] noch durch „das Labor“, sondern in der „Mukoviszidose spezialisierten Einrichtung“ durchgeführt wird, liegt außerhalb des Screenings, wobei der Einsender laut § 6 die Pflicht hat, die Abklärungsuntersuchung „zu ermöglichen“. Näheres zur Konfirmationsdiagnostik ist in der Richtlinie bzw. Anlage 2a nicht geregelt, wohl aber in den tragenden Gründen, so dass sich die Frage stellt, an wen sich die Ausführungen in den tragenden Gründen richten und welche Verbindlichkeit sie entfalten, etwa durch Verweis</p>	<p>Es erfolgte hier eine unklare Wiedergabe des Beschlussentwurfs.  § 6 lautet: „Ergibt das Screening einen positiven Befund, ist der Einsender zeitnah, spätestens innerhalb von 14 Kalendertagen über das Ergebnis zu informieren, um eine Abklärung in der Regel durch einen Schweißtest (gegebenenfalls alternative Konfirmationsdiagnostik) und bei Bestätigung die anschließende Therapieeinleitung zu ermöglichen.“ Das heißt, das Labor hat die Pflicht den Befund dem Einsender mitzuteilen. Erst nach Befundübermittlung kann eine Konfirmationsdiagnostik eingeleitet werden. Der Einsender wird nicht verpflichtet eine Abklärung auf Mukoviszidose vorzunehmen (vgl. § 9).</p>
--	--	--	---

		<p>auf eine S2-Konsensus-Leitlinie der AWMF oder auf die Einhaltung „<i>internationaler Standards</i>“ bei der Durchführung des Schweißtests. Unklar ist auch, wer die lediglich in den tragenden Gründen formulierte Pflicht wahrzunehmen hat, „<i>die Personensorgeberechtigten darüber aufzuklären, welche Bedeutung die Höhe des Chloridwerts für die Diagnosestellung hat.</i>“</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu § 9 Befundübermittlung</li> </ul> <p>Mit Blick auf die Umsetzung der Richtlinienvorgaben im Versorgungsalltag erscheint das vorgesehene Vorgehen im Falle positiver Screening-Ergebnisse noch mit Unsicherheiten behaftet zu sein. Laut § 9 „<i>soll der Einsender [die Ärztin oder der Arzt, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat] Mukoviszidose spezialisierte Einrichtungen in erreichbarer Nähe benennen.</i>“ Auf welcher Informationsgrundlage der Einsender derartige Einrichtungen identifizieren und empfehlen soll, bleibt ebenso unklar wie die Frage, was unter „<i>erreichbarer Nähe</i>“ zu verstehen ist. Der in den tragenden Gründen beispielhaft genannte Internet-Link auf die Seite des Mukoviszidose e.V. kann hier lediglich eine Hilfestellung sein, passt aber nicht zum verbindlichen Charakter der Richtlinie. Zudem ergibt sich ein Bruch in der Verbindlichkeit dieser (Soll-)Regelung im Vergleich zu den tragenden Gründen: In den tragenden Gründen wird lediglich „<i>empfohlen</i>“, dass die Abklärung eines positiven Screenings in solchen Einrichtungen erfolgen soll. Zudem fällt auf, dass hierfür nur „<i>davon ausgegangen</i>“</p>	<p>Die Benennung der spezialisierten Einrichtungen ist eine Empfehlung. Es wird erwartet, dass durch das empfohlene Screening jährlich ca. 845 Kinder mit positiven Screeningbefunden eine Bestätigungsdiagnostik benötigen. Entsprechend stehen genügend auf Mukoviszidose spezialisierte Einrichtungen zur Verfügung, um die positiven Screeningbefunde abzuklären und ggf. zu behandeln. Eine Liste mit solchen spezialisierten Einrichtungen (etwa 85) kann zum Beispiel auf <a href="http://muko.info/forschung/public-reporting.html">http://muko.info/forschung/public-reporting.html</a> abgerufen werden.</p>
--	--	--	--



		<p>wird, dass genügend dieser Einrichtungen zur Verfügung stünden. Diese Formulierung kann so interpretiert werden, dass es für den G-BA eigentlich noch ungewiss ist, ob seine im Mukoviszidose-Screening angelegte Versorgungskette überhaupt bundesweit sicherzustellen ist, was eigentlich Grundvoraussetzung für die Einführung des Screenings sein sollte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu § 13 Dokumentation</li> </ul> <p>In § 13 erscheint die unter Abs. 2 geforderte Einhaltung der jeweils gültigen Datenschutzbestimmungen inhaltlich ohne weiteres nachvollziehbar, der Datenschutz muss aber aufgrund der einschlägigen gesetzlichen Bestimmungen ohnehin gewährleistet werden. Nicht unmittelbar nachvollziehbar, insbesondere unter der Überschrift „<i>Dokumentation</i>“, ist hingegen die in Abs. 3 festgelegte Auflage der Vernichtung von Restblutproben spätestens nach drei Monaten; hier sollte in den tragenden Gründen eine Erläuterung erfolgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu § 14 Evaluation</li> </ul> <p>Der in § 14 verwendete Begriff der „<i>Evaluation</i>“ ist unangemessen. Als Ziel dieser „<i>Evaluation</i>“ wird die Prüfung des Erfolges des Screenings auf Mukoviszidose angegeben. Die „<i>Evaluation</i>“ besteht aber lediglich aus einer jährlichen Berichterstattung über die Anzahl der und den Umgang mit den untersuchten Proben in den Laboratorien. Aussagen über den Erfolg des</p>	<p>Die Aufbewahrungsfristen für die (Trockenblut)-Filterpapierkarten wurde auf 3 Monate begrenzt, da Datenschutzaspekten Vorrang eingeräumt wurde gegenüber jahrelangen Aufbewahrungsfristen mit Pseudonymisierung.</p> <p>Durch die Angaben können die Daten zur Teilnahmerate erhoben werden. Die Angaben zu falsch-negativen Befunden, falsch-positiven Befunden und dem Zeitpunkt der Diagnose können unter Einbezug von Daten aus dem deutschen Mukoviszidoseregister annähernd geschätzt werden. Die Regelungen für die Nutzung der Daten des Registers erlauben eine Abfrage durch den G-BA. Der Beschlussentwurf wird im § 14 Satz 2 wie folgt</p>
--	--	--	--

		<p>Screenings sind hiermit in keiner Weise möglich, hierzu wären ganz andere Informationen notwendig, etwa die Anzahl falschpositiver und falschnegativer Screening-Ergebnisse, die Teilnahmerate, die Anzahl der einer vorverlegten Therapie zugeführten Kinder, die Morbiditäts- und Mortalitätsentwicklung dieser Kinder etc. Es ist angesichts der geplanten bundesweiten Einführung eines neuen bevölkerungsbezogenen Screenings nicht nachvollziehbar, dass in der Richtlinie bzw. der Anlage 2a eine echte Evaluation nicht vorgesehen ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zu Anlage 2b Informationen für die Eltern (Personensorgeberechtigte)</li> </ul> <p>Das Neugeborenen-Screening soll explizit der frühen Identifikation von Patienten mit Mukoviszidose dienen. Das Screening hat nicht das Ziel, heterozygote Kinder (Anlageträger, carrier) zu identifizieren. Wenn im Screening eine Heterozygotie für sicher oder sehr wahrscheinlich gehalten wird, dann wird dieser Befund den Eltern, im Sinne des Rechtes auf Nichtwissen des Kindes, nicht mitgeteilt. Wenn bei dem Kind eine Mukoviszidose diagnostiziert worden ist, werden die Eltern, die in der Regel heterozygot für Mutationen im CFTR-Gen sind, jedoch nicht darauf hingewiesen, dass für ihre eventuellen weiteren Kinder jeweils ein Risiko von 25% besteht, wieder von Mukoviszidose betroffen zu sein. In dem Informationsschreiben an die Eltern wird bei einem positiven Ergebnis eine genetische</p>	<p>ergänzt: In die Evaluation werden die Daten nach § 12 Abs. 3 dieser Anlage 2a einbezogen.</p> <p>Im Rahmen der genetischen Beratung werden Details und Zusammenhänge der Befunde erörtert. Daher wird kein weiterer Regelungsbedarf gesehen.</p>
--	--	--	---

		<p>Beratung lediglich angeboten, damit sie sich „ausführlich über die Bedeutung des Ergebnisses informieren können“. In einer genetischen Beratung würden die Eltern zwar auf das Wiederholungsrisiko bei weiteren Kindern hingewiesen werden. Die Formulierung im Informationsschreiben ist aber so allgemein, dass viele Eltern die Tatsache des Wiederholungsrisikos nicht erahnen werden. Laut § 9 Abs. 1 GenDG sind die betroffene Person (in diesem Fall die Eltern für ihr Kind) über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Dazu sollte auch die Aufklärung über das Erkrankungsrisiko für Geschwister eines Mukoviszidose-Patienten gehören. Der entsprechende Satz unter Nr. 6 der Elterninformation sollte daher wie folgt <u>erweitert</u> werden:</p> <p><i>„Bei einem positiven Reihenuntersuchungsergebnis wird Ihnen eine genetische Beratung angeboten, damit Sie sich ausführlich über die Bedeutung dieses Ergebnisses für Ihr Kind, über das <u>Erkrankungsrisiko für Ihre eventuellen weiteren Kinder sowie über dessen Vermeidung informieren können.</u>“</i></p>	
Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit	24.07.2014	<p>„Für die Regelung, die erforderliche Einwilligung „ist mit der Unterschrift zumindest eines Personensorgeberechtigten zu dokumentieren“ (Anlage 2a, I. § 4 Absatz 4 Satz 3 und Anlage 2b am Ende „Unterschrift ...“), wird auf der Grundlage von § 1629 BGB (Anlage 2a I. § 1 Absatz 1 Satz 2 und Bundestags-Drucksache</p>	Nach Auffassung der Rechtsabteilung des G-BA wird hier kein weiterer Regelungsbedarf gesehen.

		<p>16/10532, Seite 31) auch für den Regelfall der gemeinschaftlichen Vertretung nach § 1629 Absatz 1 Satz 2 erster Halbsatz BGB davon ausgegangen, dass nach Beurteilung des Gemeinsamen Bundesausschusses eine rechtswirksame Einwilligung auch bei Unterschrift nur eines Personensorgeberechtigten vorliegt (dazu B. Hamdan in: jurisPK-BGB, 6. Aufl. 2012. § 1629 BGB, Rn 35 unter Bezugnahme auf BGH v. 15.02.2000 – VI ZR 48/99 juris Rn 10 sowie MüKoBGB/Huber BGB § 1629 Rn 35); dies gilt dann ebenfalls für die entsprechenden Regelungen in den weiteren Anlagen zu den Kinder-Richtlinien (z. B. Anlage 2 I. § 4 Absatz 3 Satz 4).</p> <p>Ein Verzicht auf die Mitteilung einer sogenannten Anlagenträgerschaft ist fachlich-medizinisch zu beurteilen; dazu kann von hier keine Stellungnahme abgegeben werden.</p> <p>Redaktionell wird gebeten, einheitlich den Begriff „Einwilligung“ zu verwenden (siehe „Einverständnis“ in Anlage 2b, 7. Satz 5 und Satz 9).“</p>	Dieser Vorschlag wird begrüßt und umgesetzt.
Verband der	24.07.2014	Wir schlagen vor, die neue Anlage 4a des	

<p>Diagnostica-Industrie e. V.</p>		<p>Entwurfes wie folgt abzuändern:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ergänzung der Tabelle in Anlage 4a um die Relative Häufigkeit der Mutationen gemäß der Tabelle Mutationsanalyse („Tragende Gründe“, S. 8).</li> <li>2. Ergänzende Klarstellung und Erläuterung zur Tabelle in Anlage 4a : Es ist ein genetisches Testverfahren zu wählen, das geeignet ist, gemäß der in der obigen Tabelle aufgeführten Relativen Häufigkeit mindestens 90% der für die hiesige Bevölkerung typischen Mutationen abzudecken.</li> <li>3. Zusätzliche Ergänzung und Erläuterung zur Tabelle in Anlage 4a: Eventuell zusätzlich detektierte Mutationen, die über die obige Auflistung hinausgehen, bleiben im Neugeborenen-Screening unberücksichtigt und führen nicht zu einem positiven Befund. oder alternativ: Eventuelle zusätzlich detektierte Mutationen, die über die obige Auflistung hinausgehen, werden ebenfalls im Neugeborenen-Screening berücksichtigt und führen zu einem positiven Befund.</li> </ol> <p><b>Begründung:</b> Zu 1.) Die vom G-BA aus einer Abfrage beim deutschen CF-Register (Projekt Qualitätssicherung) 2012 erstellte Aufstellung der häufigsten Mutationen im CFTR (Tabelle zur Mutationsanalyse, „Tragende Gründe“, S. 8) ist nicht identisch mit der Mutationshäufigkeit im</p>	<p>Zu 2) Die Auswahl der Mutationen richtet sich nach der Häufigkeit und dem zu erwartenden Schweregrad der Erkrankung und wird vom G-BA verbindlich festgelegt.</p> <p>Zu 3) Gemäß § 9 Absatz 2 GenDG ist die Aufklärung für den Zweck der genetischen Untersuchung klar geregelt. Die Inhalte der Aufklärung müssen den in der Richtlinie geregelten Inhalten entsprechen. Demzufolge muss die Mitteilung des Ergebnisses der inhaltlichen Aufklärung entsprechen.</p> <p>Zu 1) In dem Berichtsband wurde eine Auswertung berücksichtigt, in der keine vollständige Korrektur ggf. doppelt erfasster Patienten durchgeführt worden war. Die dort verwendete Tabelle bedarf noch dieser Korrektur. Die aufgeführten Mutationen in den Beschlussunterlagen wurden nach der Korrektur ausgewertet.</p>
--	--	--	---

		<p>Berichtsband 2012 des Projektes „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ (*) hinsichtlich der aufgelisteten Mutationen und deren Häufigkeit. Demnach besteht aus unserer Sicht hinsichtlich der Mutationshäufigkeit in Deutschland offensichtlich noch kein Konsens. Daher ist die getroffene Festlegung auf die im Beschlussentwurf aufgelisteten Mutationen nicht unmittelbar nachvollziehbar und sollte einer erneuten Überprüfung unterzogen werden.</p> <p>Zu 2.) und 3.) Darüber hinaus sind, wie der G-BA auf Seite 10 der „Tragenden Gründe“ selbst erwähnt, derzeit in Deutschland Testkits mit verschiedenen Mutationskombinationen kommerziell erhältlich. Diese beinhalten 20-30 Mutationen und decken über 90% der für die hiesige Bevölkerung typischen Mutationen ab. Keines der uns bekannten und in der Praxis üblicherweise verwendeten Verfahren deckt jedoch alle 31 der in Anlage 4a aufgelisteten Mutationen ab.</p> <p>Für die Neugeborenen-Screening-Labors bedeutet es einen erheblichen Aufwand an Zeit und Kosten, wenn für die verbliebenen, nicht abgedeckten Mutationen zusätzliche Verfahren entwickelt und etabliert werden müssen. Ein noch deutlich höherer Aufwand würde aber entstehen, wenn Testverfahren entwickelt und etabliert werden müssten, die alle aufgelisteten 31 Mutationen und insbesondere nur diese detektieren sollen.</p> <p>Wie bereits im „Bericht zum Neugeborenen-</p>	<p>Wie in den Tragenden Gründen zutreffend dargestellt, wurde die Auswahl der Mutationen hinsichtlich der Häufigkeit und dem erwarteten Erkrankungsverlauf getroffen. Daher muss ein eigenes Testkit entwickelt werden. Gemäß Gendiagnostikgesetz darf nur eine Auswertung der Daten erfolgen, wofür eine Einwilligung zur Erhebung gegeben wurde.</p>
--	--	---	--

		<p>Screening auf Mukoviszidose“ (4., ergänzte Fassung, S. 14) erwähnt wird, sind die Verteilung und Häufigkeit der Mutationen populationsspezifisch. Derzeit verfügbare kommerzielle Testverfahren tragen diesem Rechnung und sind somit international einsetzbar.</p> <p>Daher können sie üblicherweise mehr Mutationen detektieren, als in der Tabelle der Anlage 4a aufgelistet sind. Gemäß dem vorliegenden Beschlussentwurf ist jedoch unklar, wie mit diesen zusätzlichen Befunden zu verfahren ist und wie der mögliche Widerspruch zum Gendiagnostikgesetz zu regeln ist. Aufgrund der populationsspezifischen, unterschiedlichen Verteilung der Mutationen sollte diese Problematik in der Richtlinie geklärt werden.“</p> <p>*Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012; Herausgeber: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und Mukoviszidose e.V. und Mukoviszidose Institut gemeinnützige Gesellschaft für Forschung und Therapieentwicklung mbH; Oktober 2013; S. 40, Tabelle 6.7.</p> <p></p> <p>2014-07-24_Anlage 1 zu VDPGH StN_Qualit</p>	
Deutsche Gesellschaft für	24.07.2014	„Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe stimmt den tragenden Gründen,	Die Zustimmung wird begrüßt.

Gynäkologie und Geburtshilfe		insbesondere der Empfehlung auf Einführung eines Screenings auf Mukoviszidose für Neugeborene und damit dem Beschlussentwurf des G-BA ausdrücklich zu.“	
Astra BioTech GmbH	01.10.2014	<p>Die Änderung der Richtlinie sieht eine DNA-Mutationsanalyse als optionalen Teil eines dreistufigen Screenings vor. Die Mutationsanalyse soll auf 31 Mutationen testen (Anlage 4a), die als ursächlich für Mukoviszidose beschrieben wurden. Als Kriterium der Mutationsauswahl wurde eine relative Häufigkeit von &gt;0,1% unter den in der deutschen Bevölkerung detektierten Mutationen festgelegt. Als Datengrundlage für die Selektion der Mutationen wurde in den Tragenden Gründen zum Beschlussentwurf eine Abfrage des Deutschen CF-Registers (Projekt Qualitätssicherung) 2012 benannt.</p> <p>Für folgende Mutationen der Auswahl konnten durch die Astra Biotech GmbH keine sogenannten Experten-begutachtete Fachpublikationen ermittelt werden, die Häufigkeiten für diese Mutationen angeben:</p> <p>1078delT, 2184delA, 3905insT und Y1092X.</p> <p>Die Astra Biotech GmbH nimmt für die angegebenen Mutationen daher geringe relative Häufigkeiten in der deutschen Bevölkerung an und empfiehlt, die der Auswahl zugrunde</p>	Die relative Häufigkeit der Mutationen bei den Erkrankten in der deutschen Bevölkerung wurde zugrunde gelegt. Dies wird in den Tragenden Gründen präzisiert.



		<p>liegenden Daten nochmals zu überprüfen. Besondere Beachtung sollte hierbei finden, inwiefern Daten von Verwandten in die Auswertung eingeflossen sind und ob es sich ausnahmslos um Daten von Mukoviszidose-Erkrankten handelt.</p> <p>Eine genauere Angabe der zugrunde liegenden Daten und Methodik der Datenauswertung wäre wünschenswert.</p>	
<b>Nicht berechtigter Stellungnehmer</b>	<b>Eingang</b>	<b>Stellungnahme</b>	<b>Würdigung der Stellungnahme</b>
Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie e. V.	07.07.2014	<p>„Die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) begrüßt nachdrücklich, dass das Screening auf Mukoviszidose deutschlandweit eingeführt werden soll. Insbesondere stimmt die GPP dem vorgeschlagenen dreistufigen Modus des Screenings von zwei vorgelagerten phänotypischen Tests (erst IRT, dann PAP) und an dritter Stelle CFTR-Mutationsanalyse zu. Die Auswahl der Perzentilenwerte für die IRT-Untersuchung, der Grenzwert für den PAP-Test und die Auswahl der zu testenden Mutationen im CFTR-Gen spiegeln den derzeitigen Stand der Forschung wider.</p> <p>Die GPP setzt den künftigen Nutzen eines Mukoviszidose-Screenings noch etwas höher ein, als er in Ihren tragenden Gründen zum Beschlussentwurf niedergelegt worden ist. Die bisher umfangreichste statistische Analyse zum Neugeborenen-Screening bei Mukoviszidose</p>	<p>Diese Fachgesellschaft ist nicht stellungnahmeberechtigt. Aufgrund dessen erfolgt keine Berücksichtigung dieser Stellungnahme im Stellungnahmeverfahren. Darüber hinaus enthält die Stellungnahme keine Änderungsvorschläge.</p>

		<p>wurde an den CF-Registern aus Australien und den Vereinigten Staaten vorgenommen. Im Alter von 9-10 Jahren hatten die über Neugeborenen-Screening diagnostizierten Kinder mit Mukoviszidose eine signifikant bessere Lungenfunktion von 5,3 Prozentpunkten und einen signifikanten besseren mittleren Body-Mass-Index von 0,26. Dieser Nutzen des Neugeborenen-Screenings sollte sich in den kommenden Jahren noch weiter erhöhen, denn in jüngster Zeit wurden Verfahren entwickelt, um die Lungenerkrankung bei Mukoviszidose auch schon im Säuglings- und Kleinkindalter mit hoher Sensitivität mit bildgebenden Verfahren (z.B. MRI) und Lungenfunktion (Multiple Breath Washout, LCI) zu erfassen. Die Mukoviszidose ist zu-dem die erste angeborene Erkrankung, für die mutationstypspezifische Therapien entwickelt werden. Die ersten Medikamente befinden sich in der klinischen Prüfung oder sind bereits zugelassen, und es ist davon auszugehen, dass der frühzeitige Einsatz dieser am Basisdefekt angreifenden Medikamente den Nutzen für über Screening identifizierte, früh diagnostizierte Patienten weiter erhöhen wird.</p> <p>Zusammenfassend möchte ich noch einmal betonen, dass die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie die Einführung des Screenings auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose) in Deutschland sehr begrüßt. Die Mitglieder der Gesellschaft, die sich an der Versorgung von Patienten mit Mukoviszidose federführend beteiligen, werden dafür Sorge tragen, dass in der täglichen Praxis ein maximaler Nutzen aus</p>	
--	--	--	--

		der Einführung des Neugeborenen-Screenings erwachsen wird.“	
--	--	---	--

## **Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB) am 9. Oktober 2014**

### **Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)**

---

(Beginn: 11:05 Uhr)

#### **Vorsitzender Dr. Deisler:**

Meine Damen und Herren, herzlich willkommen bei der Anhörung des UA MB zum Thema Screening auf Mukoviszidose. Ich freue mich, dass Sie uns nicht nur eine schriftliche Stellungnahme haben zukommen lassen, sondern es sich auch nicht nehmen lassen, heute hier noch einmal Vortragender zu sein.

Wir haben - wir hatten gerade unsere Kurzbesprechung - mehr Personen erwartet, als jetzt da sind, und haben bislang nur von einer Rückmeldung. Ich darf einmal aufrufen:

Von der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. ist Herr Hoffmann bei uns. Wir haben uns im Unterausschuss Methodenbewertung darauf geeinigt, uns ohne Titel anzureden, da Sitzung ansonsten eine halbe Stunde länger dauern würde.

Für die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin ist Herr Rossi bei uns, herzlich willkommen. Des Weiteren ist die Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V. hier, vertreten durch Herrn Maier. Auch Ihnen ein herzliches Willkommen.

Ich will nicht verhehlen, dass wir zwei weitere Namen auf der Teilnehmerliste haben. Wir haben eine Rückmeldung von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. Die Dame sitzt im Stau und hat insoweit eine halbe Stunde Verspätung angemeldet. Wir würden sie im Anschluss an Ihre Beiträge anhören. Das Gleiche gilt für den Vertreter des Medizinprodukteherstellers Astra Biotech GmbH, Herrn Rottwinkel.

Ich darf Sie zuallererst mit den Präliminarien hier vertraut machen. Dort sitzt eine Stenografin, Frau Elminowski. Sie wird die Worte, die Sie jetzt sagen werden, für die Ewigkeit festhalten. Es wird also ein Wortprotokoll, und Ihre Enkelkinder können dann sagen, jawoll, Sie waren beim G-BA und haben Folgendes geäußert. Damit die

Dame ihre Arbeit auch richtig verrichten kann, bitte ich, immer das Mikrofon zu benutzen.

Wir haben - das ist Ihnen schriftlich mitgeteilt worden - unsere Anhörung ordnungsgemäß, wie es sich für eine Behörde gehört, einberufen. Wir haben unsere Verfahrensordnung und Geschäftsordnung, in denen alles wunderbar steht. Nach der Verfahrensordnung dient diese mündliche Stellungnahme in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neue Erkenntnisse, die sich nach Abschluss des schriftlichen Stellungsverfahren ergeben haben, einzubringen.

Das ist nicht die erste Anhörung, die wir durchführen, sondern wir haben schon einige hinter uns. Aus der Erfahrung weiß ich, dass es die Damen und Herren, die hier dankenswerterweise Vortragende sind, naturgemäß immer auch drängt, noch einmal Verstärkerfunktion hinsichtlich ihrer schriftlichen Stellungnahme auszuüben. Dies können Sie gern tun, bitte beachten Sie aber, dass Sie das eher in homöopathischen Dosen machen und nicht alles, was Sie uns schriftlich mitgeteilt haben, noch einmal vorlesen. Alles, was Sie uns schriftlich mitgeteilt haben, haben wir bereits gelesen, in unseren Herzen bewegt und aufgenommen. Nichtsdestotrotz möchte ich Sie nicht davon abhalten, Highlights aus Ihrer schriftlichen Stellungnahme noch einmal mündlich vorzutragen.

Darf ich fragen, ob Sie sich geeinigt haben, wer als Erster das Wort ergreift? Naturgemäß gibt es da immer Zögern. - Das ist diesmal nicht der Fall. Herr Hoffmann, Sie haben das Wort.

**Prof. Dr. Hoffmann (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.):**

Guten Tag und auch herzlichen Dank für die Möglichkeit. Die Bemerkung mit den Enkelkindern hat mich sehr angesprochen. Ich rede gerade mit meinen Töchtern, ob ich nicht Opa werden könnte, aber es scheint nichts zu werden. Aber mal sehen, wie es dann ist, wenn das alles in dreißig Jahren nachgelesen werden kann.

Ich habe auch einige vertiefende neue Erkenntnisse. In unserer Stellungnahme, die ich nicht wiederholen will, steht, dass wir die jetzige Entwicklung sehr begrüßen. Aber es gibt zu zwei, drei Punkten Präzisierungen.

Ich bin Leiter einer Klinik, die auch ein großes Kliniklabor hat, sodass ich die Stellungnahme für die Screeninglabore immer auch als Leiter der Screeningkommission abgebe.

Ein wichtiger Punkt ist für uns – den hatten wir als Zweizeiler in unserer schriftlichen Stellungnahme, aber ich bin unsicher, ob das für alle klar ist -: In der jetzigen Vorgabe steht ein konkreter Grenzwert für PAP, nämlich 1,6. Es gibt aber im Rahmen dieser Messungen keinen konkreten Grenzwert. Das ist ein biologischer Test, der sich ändert. 1993 wurde er entwickelt. Da gibt es technische Daten. Das war damals ein Radioimmunassay. Dann gab es 1995 polyklonale-polyklonale Assays. 1999 gab es die nächste Modifikation. Die Methode wurde immer besser; darum macht man ja neuere Assays. 2004 gab es schon einen sehr guten Assay; der war dann monoklonal-monoklonal, und da kommt dann die 1,6 heraus. Es war unser bzw. spezifisch

mein Labor, das diese Untersuchung für IRT-PAP durchgeführt hat. Inzwischen gibt es die auch in anderen Ländern. Frankreich und Australien beispielsweise screenen.

Diese 1,6 sind für die 2004-er Methode richtig. 2014 gibt es aber eine neue Methode, und die misst um 10 Prozent höher. Das heißt, wenn 1,6 darin steht und man mit 1,6 arbeiten würde, hätte man ab nächstes Jahr viel zu viele Falschpositive. Es muss also hinein, dass der Grenzwert an diese Prozentzahlen adaptiert wird. Es ist kein Absolut. Die Methode an sich hat nie einen absoluten Grenzwert. Es gibt nur stabile Isotopen-Assays für andere; da erhält man genau die Anzahl der Moleküle pro Liter. Hier ist es ein biologischer Test. Darum ist es so wichtig, dass das aus der jetzigen Erklärung gestrichen wird. Wer weiß, welche Veränderung in fünf Jahren festzustellen ist.

Wir müssen immer so screenen, dass wir alle finden und keine Falschpositiven haben. Darum wäre mir das besonders wichtig. Wäre dies nicht von solcher Brisanz, könnte man sagen, es sei nicht so wichtig, ob eine Zahl darin steht oder nicht. In der Schärfe hatten wir das in unserer schriftlichen Stellungnahme nicht erklärt.

Ein weiteres Problem – das stand nicht in unserer Stellungnahme -: Es sind aus guten Überlegungen heraus 31 Mutationen herausgesucht worden. Das sind genau die Mutationen, die schwere Krankheitsverläufe mit sich bringen, und wir wollen ja mildere, sich erst spät vielleicht manifestierende.

Das Problem, das zurzeit existiert und wahrscheinlich auch nächstes und übernächstes Jahr existieren wird, besteht darin: Es gibt kein Kit. Man macht sich die Kits nicht selbst, sondern muss Kits kaufen. Wir müssen jetzt ein Kit verwenden, das 35 Mutationen umfasst, der diese 31 abdeckt.

Es wäre sehr hilfreich, wenn eine kurze Ergänzung enthalten wäre, wie die Labore damit verfahren sollen, denn diagnostisch wird uns der Kit, den wir verwenden, auch die vier anderen Mutationen nennen. Es müsste dann darin stehen: „Für das Neugeborenencreening sind die irrelevant.“ Denn der diagnostisch tätige Arzt, wir im Labor sind dann unsicher. Das sollte man nicht den verschiedenen Ärzten überlassen, die dann guten Gewissens darüber nachdenken.

Die anderen vier sind natürlich auch echte Mutationen. Aber Sie haben sich zu Recht überlegt: Das sind **die** 31. - Ich will die Diskussion nicht wieder aufmachen, ob man 32 oder nur 30 haben sollte. Aber das sind die 31, und im Rahmen des Screenings bräuchten wir dafür eine Hilfestellung. Das war im Rahmen des Tandem-MS-Screenings auch erfolgt. Da sieht man auch andere Metabolite, die auch mit Krankheiten assoziiert sind, von denen aus übergeordneten Gründen gesagt wurde: Für ein Screening sind sie nicht geeignet. – Das wäre hier auch automatisch gegeben.

Das Problem wollte ich hier noch einmal benennen, denn das ist uns erst im Nachgang aufgefallen. Die 31 Mutationen sind schon gut fürs Screening, aber es gibt kein Kit, das sie abdeckt.

Eine weitere wichtige Sache: Es steht in dieser Erklärung, dass das Screening nur bis zum Alter von vier Wochen durchgeführt werden soll. Das gilt für das CF-Screening, aber nur für das. Das Screening ist für die, die es durchführen, auch für

die Familien, bei denen es durchgeführt wird, ein Ganzes. Das muss es auch bleiben.

Aus unterschiedlichen Gründen werden in Deutschland knapp tausend Kinder pro Jahr später gescreent: im Alter von fünf, sechs oder sieben Wochen; irgendwann hört es natürlich auf. Für alle anderen Krankheiten bleibt es sinnvoll. Es ist natürlich viel besser, wenn man bei jemandem, der eine angeborene Schilddrüsenunterfunktion hat, dies in der ersten Woche als im Alter von fünf Wochen identifiziert. Wenn wir denjenigen aber erst im Alter von einem Jahr finden, ist das eine Katastrophe.

Darum wäre es wichtig, dass die Formulierung aufgenommen wird: „Nur für das CF-Screening.“ Das andere Screening wird wie bisher in diesen wenigen Fällen gehandhabt.

Wir haben 630 000 Geburten und pro Tausend einen Positiven. Wenn diese dann nicht gescreent würden, weil das falsch interpretiert wird - dass überhaupt kein Screening mehr mit fünf Wochen durchgeführt werden darf -, wäre das schlecht. Es muss darin stehen: „Nur für das CF-Screening mit vier Wochen.“ Nicht: bis zu vier Wochen und dann Schluss.

Eine weitere schwierige Konstellation: Weil das Screening zum Glück alle betrifft und auch so gut angenommen wird, gibt es diese Untergruppen. Es gibt einerseits die Untergruppe, die aus unterschiedlichen Gründen erst später als im Alter von vier Wochen erfasst oder gescreent wird, und andererseits die Untergruppe – die ist deutlich größer -, die von Hebammen versorgt wird. Das sind Familien, die demgegenüber per se sehr kritisch sind, Familien - die Hebammen unterstützen das ja auch -, die kritisch gegenüber Impfen, gegenüber Fluorid usw. sind; ansonsten würde man ja nicht isoliert, bei einer Hebamme entbinden. Das Risiko, dass die Mutter nachher tot ist, ist mehrfach erhöht. Das Risiko, dass das Kind tot ist, ist mehrfach erhöht. Das Risiko, dass das Kind schwerbehindert bleibt, ist mehrfach erhöht. Es ist letztlich, wenn man es nur medizinisch sieht, ohnehin nicht nachzuvollziehen.

Mit den Hebammen gibt es seit Jahrzehnten, in denen wir ihnen immer wieder schwerbehinderte Kinder mit Hypothyreose und PKU gezeigt haben, heiße Diskussionen. Aber am Schluss sind sie dann wieder sehr engagiert und machen das Screening. In dieser Konstellation zu sagen: „Gehen Sie dann mal zum Kinderarzt“ – das wäre dann auch erst bei der U3, dann sind wir fast schon bei den vier Wochen –, ist zumindest schwierig. In dieser Situation – ein Kind ist geboren, es ist so viel Neues in der Familie – werden 12 bis 15 Prozent der Eltern, selbst, wenn sie guten Willens sind, das dann nicht wahrnehmen.

Deshalb wäre unser Vorschlag, dass die Hebamme auf jeden Fall das Screening abnimmt und idealerweise die Familien, die das CF-Screening wollen sollten und dann hoffentlich auch wollen, nur zum Kinderarzt gehen, der dann die Aufklärung macht und diese ans Labor schickt. Diese Blutentnahme wird schon bei Hebammen, aber auch bei den Familien von großen Sorgen begleitet. Unsere größte Sorge ist, dass dies in vielen Einzelfällen zu einem solchen Chaos führt, dass am Schluss gar kein Screening mehr stattfindet. Das eine Risiko ist, dass dann diese drei, vier Prozent nicht CF-gescreent werden, aber womöglich führt es auch dazu, dass dann einige hundert Kinder überhaupt nicht gescreent werden. Denn dann wird diskutiert: Sie müssen aber dann auch noch einmal etwas anderes screenen. Vielleicht kann man

das alles gleich beim Kinderarzt machen. – Das wird in vielen Fällen untergehen. Wir kennen das bei diesen Screenings; das ist ja eine sehr unterschwellige Untersuchung. Das ist nicht mit dem Fall vergleichbar, wenn man einen genetischen Test macht, weil jemand in der Familie Brustkrebs hat. Das vergisst man nicht nach zwei Wochen, da geht man noch einmal zum Arzt. Aber dieses Screening wird vergessen. Wir sehen das also als problematisch an.

Die beste Lösung wäre – eine Hebamme kann eben nicht über CF aufklären -, dass man sagt: Wir haben hier die Blutkarte, die geht ans Screeninglabor, und Sie gehen zu Ihrem Kinderarzt. - Das wäre, da sind wir sicher, die beste Lösung.

Wir sehen weiterhin – das haben wir in unserer Stellungnahme nicht geschrieben, haben aber auch neue Zahlen – diese getrennten Aufklärungen von den Labors her - weil das eine so niedrigschwellige Untersuchung ist, die mit etwas über 10 Euro vergütet wird - als ein großes Problem an. Es ist problematisch, wenn man zwei Aufklärungen mit zwei Unterschriften hat.

In unserem Labor in Heidelberg kommen jedes Jahr 120 000 Untersuchungen an. Da würden dann 110 000, 115 000 beide Aufklärungen haben. Das heißt, 5 000 hätten sie nicht. Bis wir die Probe im Labor haben, ist das Kind entlassen. Wenn ich anrufe und sage, die zweite Aufklärung fehlt oder auf der zweiten Aufklärung fehlt die Unterschrift, ist es gut, wenn die noch bei denen liegt. Sie schicken uns das, wenn sie gutwillig sind, mit der Post zu. Wenn aber die Aufklärung fehlt, wird es nicht funktionieren. Ich erlebe es selbst - Sie kennen das aus eigener Erfahrung -, dass ich bei einem Zwanzigstel die Unterschrift vergessen habe. Dann kommt die Mappe am nächsten Tag zurück, und ich unterschreibe noch einmal. Das geht hier nicht. Die Geburtshelfer können die Familien zwar noch einmal anrufen, aber spätestens beim zweiten Mal, wenn sie nicht ans Telefon gehen, wird das vergessen sein.

Was machen wir im Labor mit diesen 2 000, 3 000, 4 000 Proben? Ich habe da auch Erfahrungen aus Pilotprojekten, wo die Eltern getrennt unterschreiben. Beim Pilotprojekt ist es egal, denn da haben die keinen Anspruch darauf. Hier muss ich davon ausgehen, dass die Familien das eigentlich wollen. Die sind vom Neugeborenen-screening überzeugt, haben aber die Unterschrift vergessen. Das ist mit Sicherheit die 99-prozentige Konstellation.

Was folgt daraus, wenn wir diese Probe jetzt nicht analysieren? Eines pro Tausend ist positiv. Wenn in einem Labor wie unserem 2 000 fehlen, dann habe ich im Jahr 2 000 Proben, von denen 2 Kinder positiv sind. Ich denke, wir müssten sie untersuchen. Wir sind da aber in einer Grauzone. Die Negativen brauchen wir nicht zu berichten. Oder muss man sie berichten? Eigentlich haben wir dafür keinen Untersuchungsauftrag.

Ich sehe die getrennten Aufklärungen, die ja nur durch das Gendiagnostikgesetz verursacht sind, also als problematisch an. Wir haben 14 Krankheiten, jetzt haben wir eine Fünfzehnte. Das Ganze wird für 10 Euro gemacht. Die Untersuchung wird durchgeführt, um die Patienten zu behandeln. Nur werden wir, wenn es so bleibt, damit Schaden anrichten.

Des Weiteren – darauf haben wir in unserer schriftlichen Stellungnahme auch nicht hingewiesen - kommen schon die nächsten Screeningenerweiterungen. Das Screening



wird langsam größer. Es wird in Deutschland sehr gut begleitet. Wir haben große Fortschritte in diesen Bereichen. Wir werden durch das Screening Menschen retten, werden Kindern eine gesunde Entwicklung ermöglichen.

Das Problem der zunehmenden Komplexität beim Screening ist das Tracking. Dazu steht nichts in der Erklärung. Es entwickelt sich langsam; ich rede seit 20 Jahren davon. Inzwischen hat sich das in fünf Bundesländern gut entwickelt. Wir haben letztes Jahr wieder alle Landesgesundheitsminister angeschrieben, und jetzt gibt es zwei weitere, die sich vielleicht bewegen.

Beim Hörscreening werden 40 Prozent der kontrollbedürftigen Befunde nicht kontrolliert. Bei den Familien passiert in den Wochen nach der Geburt des Kindes so viel, dass sie einfach nicht dazu kommen, zum Arzt zu gehen und die Untersuchung wiederholen zu lassen. Beim Stoffwechsel- und Hormonscreening ist es etwas besser; da sind es nur 16 Prozent. Beim Hörscreening wird jedoch letztlich die Sinnhaftigkeit des Screenings erheblich vermindert. Es sind relativ häufig auftretende Krankheiten, und ehe man dann wieder etwas verbessert hat, ist womöglich zu viel Zeit vergangen.

Das Tracking müsste verbessert werden, und dazu könnten Sie etwas tun. Beim Hörscreening ist das in vielen Bundesländern richtig schlecht gelaufen. Über die Bundesländer, in denen es gut läuft, haben wir einige wenige Zahlen. Da ist endlich eine große Evaluation initiiert worden, die das aufdecken wird. Dann wird hoffentlich auch etwas passieren. Sie haben in dem Beschlussentwurf formuliert, dass eine Evaluation stattfinden werde. Wenn dies nur über die DGNS, unsere Fachgesellschaft, erfolgt - sie findet jedoch nur das, was gemeldet wird -, dann decken die Zahlen nicht die Defizite auf. Es sollte auch für das CF-Screening – wieder ein deutliches Plädoyer dafür, das zu präzisieren – wie jetzt beim Hörscreening hineingeschrieben werden: In drei Jahren wird eine Evaluation ausgeschrieben. – Und nicht nur über die Zahlen, die halt gemeldet werden. Wenn wir schlechte Zahlen haben, melden wir ja nur die schlechten Zahlen. Da tritt das aber nicht entsprechend zutage.

Ich würde Sie bitten, hineinzuschreiben, dass die Evaluation erfolgt, aber über getrennt eingeforderte Daten. Es darf also nicht nur dabei bleiben, dass die Daten dann gesammelt werden. Beim Hörscreening ist es jetzt endlich erfolgt, aber es hat Jahre gedauert und viele Kinder sind dadurch zu Schaden gekommen. Das gesamte Screening funktioniert da nicht richtig. Es ist in unseren Augen sehr wichtig, dass das noch erfolgt.

Das wär's von meiner Seite. Ich hoffe, das bleibt dann für die Ewigkeit. Aber vielleicht passiert ja auch gleich etwas; das wäre auch gut.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Danke für Ihren Hinweis. Das liegt an den Bänken, von denen im Zweifelsfalle Fragen an Sie gerichtet werden.

Angesichts des langen und interessanten Vortrags von Herrn Hoffmann würde ich vorschlagen, dass wir bereits jetzt eine Fragerunde einlegen, es sei denn, Sie möchten, dass die drei insgesamt vortragen. - Die Patientenvertretung und die KBV haben sich gemeldet. Die Patientenvertretung als Erste.

**Patientenvertretung:**

Herzlichen Dank für die Ausführungen, Herr Hoffmann. Ich hätte eine Frage zu den PAP-Grenzwerten. Sie haben gesagt, dass man bei der Methode keine absoluten Grenzwerte angeben könne. Wie muss man sich das dann vorstellen? Was wäre Ihr Vorschlag, wie man das ausgestalten sollte? Wäre es möglich, wenn Perzentilen angegeben werden, oder ist auch das zu viel?

**Prof. Dr. Hoffmann (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.):**

Eines möchte ich als Labormediziner noch anfügen: Es ist kein semiquantitativer Test, sondern es ist so, weil das ein biologischer Test mit Antikörpern ist. Wenn man einen besseren Antikörper hat, dann misst er genauer. Dadurch sind die Zahlen absolut. Man erhält richtige Zahlen, aber wenn man in einem biologischen Medium - einem Menschen oder einer Menschenprobe - misst, wechseln die. Man kann die Prozente ganz exakt rechnen, kann das ganz genau angeben.

Wir haben in Deutschland bzw. primär bei uns in Heidelberg 400 000, 500 000 Proben. Da kommt für den Test, der bis jetzt benutzt wurde, 1,6 heraus, und der Wert würde sich jetzt wahrscheinlich um 10 Prozent erhöhen - nach dem, was wir aus den ersten paar Tausend Proben mit dem neuen Test gesehen haben. Das war ja auf diesen Flow-Sheets drauf. Da steht eben 99,9 oder so etwas. Diese Perzentilen müssen sein, die müssen immer wieder - auch praktisch - überprüft werden. Wir sehen das auch bei anderen Tests im Screening.

**Patientenvertretung:**

Meines Wissens haben wir die Perzentilen für den IRT-Test festgelegt.

**Prof. Dr. Hoffmann (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.):**

Ja.

**Patientenvertretung:**

Da gibt es diese Perzentile schon. Wenn ich recht verstanden habe – auch Herrn Sommerburg -, gibt es die Perzentilen für den PAP-Test noch nicht.

**Prof. Dr. Hoffmann (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.):**

Doch, die gibt es. Wir arbeiten auch mit den Perzentilen, und die ergaben dann am Schluss die 1,6. – Herr Sommerburg ist leider nicht hier; er wäre der Beste gewesen.

**Patientenvertretung:**

Ich habe mit Herrn Sommerburg gesprochen und hatte zumindest den Eindruck, dass das nicht der Fall ist.

**Prof. Dr. Hoffmann (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.):**

Doch, wir rechnen die schon in Perzentilen. Ich könnte Herrn Sommerburgs Präsentation hochladen und dort nachsehen. Wir können also Perzentilen angeben.

**KBV:**

Ich wollte auch fragen, ob Sie einen Formulierungsvorschlag haben, wie man das hier – Sie haben darauf hingewiesen, dass da in den letzten Jahren ständige Erneuerungen stattgefunden haben - formulieren könnte, um diese Richtlinie nicht jedes Jahr anpassen zu müssen.

**Prof. Dr. Hoffmann (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V.):**

Das würde dann natürlich auf Dauer bleiben. Da würden wir gern helfen.

Dürfte ich die Antwort auf die vorhin gestellte Frage morgen schicken? Denn wenn wir das jetzt schnell aus den Perzentilen herausuchen, besteht Fehlergefahr. Derjenige, der all das bei uns in Heidelberg gemacht hat – Herr Dr. Sommerburg -, ist gerade in Atlanta und trägt dort auch etwas über das CF-Screening vor. Wir haben seine Sachen hier, müssten aber womöglich mit 2 Prozent Fehlerquote zu rechnen, falls wir die falsche Folie lesen.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Wir sagen immer, der G-BA hat ganztägig geöffnet. Insoweit können Sie das sehr gern machen.

Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann darf ich die kurze Pause nutzen, um Herrn Rottwinkel von der Firma Biotech zu begrüßen.

Wer möchte als Zweiter das Wort ergreifen? – Herr Rossi, bitte.

**Prof. Dr. Rainer Rossi (Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin):**

Ich vertrete hier die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, eine interdisziplinäre Gesellschaft, die im Kern Pränataldiagnostiker, Geburtshelfer und Kinderärzte, Neonatologen, repräsentiert. Ich bin gleichzeitig Mitglied der Screeningkommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.

Was Herr Hoffmann gesagt hat, will ich auf keinen Fall doppeln. Die zwei, drei wesentlichen Punkte, die wir seitens der GDPM - die wir die Einführung des Screenings begrüßen - kritisch sehen, sind folgende:

Das Neugeborenencreening gehört auch unter das Gendiagnostikgesetz; diese Messe ist gelesen. Dennoch ist es in den Gesprächen mit den Eltern - und da sind wir als Anwender, die mit den Eltern der Neugeborenen reden, ganz nah dran - ein Unterschied, ob ich sage, es wird ein biochemischer Test gemacht, oder: Es wird die

Erbsubstanz, die DNA, untersucht. Dieser Unterschied - so fürchten wir, und das haben wir auch auf der Vorstandssitzung der DGPM der letzten Woche noch einmal besprochen - kann dazu führen, dass Eltern das Neugeborenenenscreening ablehnen, weil sie nicht wollen, dass die Erbsubstanz untersucht wird.

Dem könnte man sehr geschickt entgehen, indem man die Sequenz der Untersuchungen ändert. IRT-PAP wird ganz normal untersucht - wie das beschrieben ist -, und dann wird bei einem von 800 Patienten – nicht bei allen 670 000 Neugeborenen – spezifisch aufgeklärt: „Bei Ihrem Kind könnte eine Mukoviszidose vorliegen. Um diese Diagnose definitiv zu sichern, wollen wir jetzt – und wir können das aus der gleichen Probe, Ihr Kind muss nicht neuerlich gestochen werden – die DNA untersuchen.“

Wir haben das nach langer intensiver Diskussion in der Screeningkommission auch in einer Stellungnahme formuliert. Ich darf das wörtlich verlesen:

„Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin ...“

– die DGKJ hat diese Stellungnahme übernommen –

„... hält ein IRT-DNA-Screening für nicht mehr dem aktuellen Stand der Wissenschaft angemessen. Ein IRT-PAP sollte zumindest vorgeschaltet werden.“

Diese Sequenz würde dann für die etwa 400 geburtshilflichen Einrichtungen in der Republik, die keine angeschlossene Kinderklinik haben, auch die Schwierigkeit der Aufklärung verringern - nicht nehmen. Da sind die Geburtshelfer mit den Pflegekräften auf der Station für die Durchführung und die Sicherung des Screenings verantwortlich. Da gibt es keinen Kinderarzt, der mal zwischendurch eine kritische Frage beantworten kann.

Aus diesen pragmatischen Gründen und aus der Befürchtung, dass für einzelne Kinder das Neugeborenenenscreening ganz abgelehnt wird, wenn damit gleichzeitig DNA-Untersuchungen assoziiert sind, halten wir eine solche getrennte Aufklärung in der Relation von 1:800 – das sind die Forschungsergebnisse, die Herr Hoffmann erarbeitet hat - für besser.

Zweiter, kleinerer Punkt: Etwa 20 Prozent der Neugeborenen der Republik haben einen Migrationshintergrund. Es bedarf keiner seherischen Fähigkeit, um anzunehmen, dass dieser Anteil steigen wird. Diese Patienten arabischer, türkischer oder anderer Herkunft haben typischerweise einige andere Mutationen. Ich plädiere nicht für die Erweiterung des Mutationsspektrums, sondern sage: Die Ergebniszahl Sensitivität – Spezifität für diese Population ist ohnehin eine schlechtere. Sie ist nicht entscheidend schlechter, aber ein Stück weit schlechter, und das müssen wir realisieren. Das heißt, wir machen dann noch einen Test, der eh nicht so richtig gut ist.

Mein dritter Punkt ist noch einmal der Hinweis darauf: 400 Kliniken arbeiten ohne die ständige Präsenz eines Kinderarztes. Die Geburtshelfer haben eh schon gewisse Schwierigkeiten - ich könnte auch nicht sachgerecht über Portio-Krebs informieren –, über diese Erkrankungen zu informieren. Mit der Aufgabe, über die Gendiagnostik, über das CF-Screening aufzuklären, sehen sich unsere Kollegen überfordert.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Herzlichen Dank. Gibt es Fragen an Herrn Rossi? – Bitte.

**Patientenvertretung:**

Eine Frage zu dem Unterschied bei den Aufklärungsgesprächen: Inwiefern sehen Sie einen großen Unterschied zwischen der Aufklärung nur über den IRT-PAP-Test im Vergleich zur Aufklärung auch über den DNA-Test? Beides würde unter das Gendiagnostikgesetz fallen und könnte auch nur von einem Arzt durchgeführt werden. Die Mukoviszidose ist eine Erbkrankheit, die nicht unbedingt komplizierter zu erklären sein wird, wenn man den DNA-Test einbezieht, insbesondere wenn man gegenrechnet, dass bei Ihrem Vorschlag ganz viele Eltern noch einmal einbestellt werden müssten und mit der potenziellen Diagnose konfrontiert würden, was durch diese zusätzliche DNA-Stufe gerade weiter eingeschränkt werden soll.

**Prof. Dr. Rainer Rossi (Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin):**

Die Aufklärung ist schon unterschiedlich, wie man feststellt, wenn man mit den Leuten spricht. Natürlich fällt alles unter das Gendiagnostikgesetz; das will ich nicht an die Seite schieben. Dennoch ist es ein Unterschied in der Aufklärung, ob man den Eltern sagt „Ich möchte die DNA untersuchen lassen“ oder „Ich möchte einen biochemischen Test, der auf eine monogenetische Erkrankung zielt, untersuchen lassen.“

Nicht nur in der Presse werden gewisse Sorgen geäußert, sondern es gibt beispielsweise in England die Diskussion über die Frage: Werden weitere genetische Informationen aus dem Neugeborenen-Screening, das im Grunde ein Populationsscreening ist, gewonnen und zum Beispiel für Krankenversicherungen relevant? Diese Frage kommt ganz sicher.

Wenn ich weiß, dass es beispielsweise ein Brustkrebsrisiko in der Familie gibt, stellt sich die Frage: Kann ich mich entsprechend versichern lassen? Das sind real existierende Ängste, die aktuell auch in der deutschen Presse gespiegelt werden.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Ihnen noch einmal herzlichen Dank. - Dann darf ich als Dritten Herrn Maier bitten.

**Prof. Dr. med. Rolf Maier (Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V.):**

Vielen Dank für die Einladung zu dieser Anhörung. Das meiste von dem, was die Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin mit ihrer Stellungnahme schriftlich eingereicht hat, ist von meinen Vorrednern schon angesprochen worden, sodass mir nur bleibt, einiges von dem zu bekräftigen, was meine Vorredner gesagt haben. Ich will das auch nicht allzu sehr in die Länge ziehen, aber gerade, weil auch vonseiten der Patientenvertretung noch einmal die Frage gekommen ist, sagen:

Als Kinderarzt, der mit Neugeborenen zu tun hat und der auch mit Eltern über das Neugeborenencreening spricht, muss man feststellen, dass bei Eltern zunehmend Vorbehalte gegenüber dieser Untersuchung bestehen. Schon allein der Umstand, dass diese Untersuchung unter das Gendiagnostikgesetz fällt, schürt bei manchen Eltern Skepsis, Bedenken und führt zu Abwehrreaktionen. Im Moment kann man den Eltern aber entgegen, das Screening fällt zwar unter das Gendiagnostikgesetz, aber wir machen definitiv keine genetischen Untersuchungen, sondern nehmen biochemische Untersuchungen vor, und damit ein Großteil der Bedenken ausräumen.

Wenn wir aber in der ersten Runde, bei jeder Screeninguntersuchung eine genetische Untersuchung obligat einbauen, wird es - prophezeie ich - zunehmend schwerer werden, einen Teil der Eltern von der Screeninguntersuchung zu überzeugen, weil sie vor dieser genetischen Untersuchung Angst haben. Eltern wissen schwer zu unterscheiden: Was ist eine biochemische Untersuchung, und was ist eine Untersuchung des Erbmaterials? Das erfordert erhebliche Aufklärungsarbeit. Da kommt auch zum Tragen, wie Herr Hoffman sagte, dass das in manchen Geburtskliniken oder Hebammenpraxen nicht immer gelingt.

Ich fürchte, wenn wir in der ersten Runde des Screenings obligat eine genetische Untersuchung verankern, wird bei einem nicht unerheblichen Teil der Kinder gar kein Screening gemacht werden, weil die Eltern vor dieser genetischen Untersuchung Angst haben, sodass dann wichtige Stoffwechselerkrankungen wie Phenylketonurie oder Hypothyreose nicht oder zu spät erkannt werden, was bei den Kindern zu lebenslangen Schädigungen führen kann.

Deshalb plädieren wir als Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin sehr dafür, in der ersten Runde des Screenings den IRT-PAP-Test zu machen, und nur bei Kindern, die da auffällig werden, dann die genetische Untersuchung - nach entsprechender Beratung der Eltern durch in dieser Krankheit erfahrene Spezialisten - in einer zweiten Runde durchzuführen.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Herzlichen Dank auch Ihnen. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann bitten wir sie, Herr Rottwinkel, um Ihren Vortrag.

**Dr. Rottwinkel (Astra Biotech GmbH):**

Zunächst auch von mir herzlichen Dank im Namen der Astra Biotech GmbH, die ich heute hier vertrete, dass wir eingeladen wurden und die Möglichkeit haben, zu dem Beschlussentwurf Stellung zu nehmen.

Die Astra Biotech GmbH ist Medizinproduktehersteller für ein DNA-Test-Kit, mit dem man mukoviszidoseursächliche Mutationen testen kann. Daher haben wir die Diskussion um die Aufnahme des Mukoviszidosescreenings ins Neugeborenencreening sehr aufmerksam verfolgt. Wir begrüßen das auch im Allgemeinen und möchten uns auf der Basis der allgemein bekannten Sachlage zu diesem Punkt nicht weiter äußern.

Unsere Entwickler haben sich mit dem Punkt DNA-Testung intensiv auseinandergesetzt; das ist auch Inhalt unserer Stellungnahme. Sie bezieht sich vor allem auf das

vorgeschlagene Panel an Mutationen. Der G-BA-Beschlussentwurf schlägt vor, Mutationen, die mit einer relativen Häufigkeit von 0,1 Prozent unter den Mukoviszidosemutationen auftreten, als dritten Schritt in diese dreistufige Testung aufzunehmen. Das entspricht im Grunde genommen auch dem Vorschlag des American College of Medical Genetics für das in den USA durchgeführte Carrierscreening.

Die Datengrundlage für dieses Mutationspanel, das in den tragenden Gründen zum Beschlussentwurf zu finden ist, ist eine Datenbankabfrage des Deutschen Cystic Fibrosis Registers.

Leider konnten wir in den Begründungen zum Beschluss keine weiteren oder detaillierten Fakten zu dieser Datenbank und zu den Kriterien der Auswertung finden. Es gibt allerdings vom Mukoviszidose e. V., der Mitbetreiber dieser Datenbank ist, einen Berichtsband aus dem Jahr 2012, in dem auch diese Datenbankabfrage, die dem Beschluss zugrunde liegt, aufgeführt ist. Wir haben festgestellt, dass die sich daraus ergebenden Daten zum Teil stark voneinander abweichen. Das bezieht sich beispielsweise auf die Größe des untersuchten Patientenkollektivs und die sich daraus ergebenden Mutationen:

Im Berichtsband findet man eine Angabe von 7 011 Patienten, bei denen der Genotyp bekannt war. Das würde ca. 14 000 Mutationen entsprechen. In der Tabelle im Abschnitt 7 der tragenden Gründe zum Beschlussentwurf ist die Mutationsanzahl mit 9 694 angegeben. Da ist eine relativ große Diskrepanz. Da ich aus der Entwicklung bei uns noch einmal andere Zahlen habe und auch die Literatur recht vielfältige Zahlen angibt, regen wir an, diese Datengrundlage nochmals zu prüfen, wenn möglich auch mit sogenannten expertenbegutachteten Fachartikeln über diese Datenbank hinaus.

Ein Beispiel, wo wir ebenfalls ganz unterschiedliche Daten gefunden haben, sind die Angaben vom ACMG in einer Publikation von 2004. Da wurde das dortige Mutationspanel um die Mutation 1078 eingeschränkt, das ist eine deletion thymidine, weil die in dem dort untersuchten Kollektiv nur mit einer Häufigkeit von 0,03 Prozent vorkommt. Daher wurde auch die dortige Panelgröße von 0,1 Prozent nicht erreicht und die Mutation gestrichen. Das ist unser zentrales Merkmal. Darüber hinaus haben wir noch spezielle Mutationen, die wir gern auf die Häufigkeit getestet sehen würden: Das ist 2184, deletion A, 3905 Insertion T und eine Mutation Y1092X.

Bei der Testung sollte man beachten, dass der Umfang eines solchen Testpanels auch dessen Kosten maßgeblich beeinflusst. In der 4. – ergänzten - Fassung des Berichts des G-BA zum Neugeborenen Screening auf Mukoviszidose sind die Kosten für einen DNA-Test mit 100 Euro angegeben. Da ist leider nicht weiter aufgeschlüsselt, wie sich diese Kosten zusammensetzen, ob das nur ein Test-Kit selbst ist, ob es Materialkosten, Verbrauchskosten, Personalkosten sind oder auch die Geräteschaffungen, die für die Durchführung eines solchen Tests nötig werden. Da erhebt sich die Frage, ob man dazu genauere Daten erhalten könnte.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Herzlichen Dank. - Gibt es Fragen an die Firma Astra Biotech, im Augenblick vertreten durch Herrn Rottwinkel?

**GKV-Spitzenverband:**

In der Anhörung kam die Kritik, dass es Mutationen gibt, für die man derzeit über keinen Kit verfügt. Es ging ja darum, dass wir bestimmte Mutationen, die nicht disease-causing sind, heraushaben wollen.

Wie lange würde es dauern, bis man ein Kit mit den jetzt von uns vorgegebenen Mutationen verfügbar hätte?

**Dr. Rottwinkel (Astra Biotech GmbH):**

Das kann ich schwer beurteilen, weil ich nicht aus der Entwicklung bei uns komme. Ich bin Produktspezialist, unter anderem auch für dieses Testkit. Unser Testkit umfasst aktuell 25 Mutationen. Die decken sich allerdings nicht mit dem vorgeschlagenen Panel. In unserem Fall ist sicherlich von einem Zeithorizont von Jahren auszugehen. Vor Ablauf eines Jahres wird das für unsere Entwicklung nicht umsetzbar sein; so entnehme ich es Gesprächen mit unseren Entwicklern.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, noch einmal herzlichen Dank, dass Sie trotz des Staus hierhergekommen sind. – Nun auch Ihnen, Frau Hammermann, ein herzliches Willkommen beim G-BA. Wir haben es insoweit punktgenau gemacht, als Sie in dem Moment, wo Sie hereinkommen, auch schon das Wort erhalten. Bitte sehr.

**Frau Dr. Hammermann (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.):**

Vielen Dank und noch einmal die Bitte um Entschuldigung. Unfall auf der A 100 mit Rückstau bis auf die 113, das waren meine letzten anderthalb Stunden. Aber ich kenne jetzt ganz Neukölln und Kreuzberg und bin nun hier.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Und den G-BA.

**Frau Dr. Hammermann (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.):**

Den habe ich am besten gefunden. – Ich möchte mich kurz vorstellen: Ich bin Kinderärztin und komme aus der Uni-Kinderklinik in Dresden, leite dort das Mukoviszidose-Zentrum und vertrete heute hier die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie.

Wir führen das Neugeborenencreening in Dresden schon seit 18 Jahren durch, mit IRT, DNA und in den letzten sechs Jahren auch mit dem IRT-PAP, haben also schon eine gewisse Erfahrung auch bei der Durchführung und der Aufklärung.

Gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie möchten wir folgende Punkte noch einmal anmerken: Es geht zum einen um die Aufklärung und Einwilligung, die an bestimmten Punkten für Eltern sehr kompliziert zu verstehen zu sein



scheint, wo man Änderungen vornehmen könnte, um das für alle Eltern verständlicher zu machen.

Zum anderen besteht unsererseits die Sorge, dass, wenn man zwei einzelne Aufklärungen macht, das für die Eltern verwirrend ist und auch zu Komplikationen führt, die nicht da wären, wenn man eine gemeinsame Aufklärung für alle Screeningerkrankungen machte.

Folgenden Punkt erachten wir als besonders wichtig: Dass in diesem ersten Entwurf ein Grenzwert für PAP angegeben ist, ist ganz schwierig, weil sich Methoden vom wissenschaftlichen Standpunkt aus im Lauf der Zeit grundsätzlich ändern können, Grenzwerte sich dementsprechend ändern können. Daher sollte man das hier so formulieren, dass der Grenzwert nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft gelegt wird, man also keine festen Daten angeben sollte.

Vom Eingang der Screeningprobe im Labor bis zur Mitteilung an die Eltern durch das Labor sollten 14 Tage und nicht mehr Zeit vor dem Hintergrund vergehen, dass das Screening ja nicht immer gleich am Anfang abgenommen wird, sondern zeitweise auch mit einer Verzögerung und wir den Benefit des Screenings nur haben, wenn auch innerhalb der ersten sechs Wochen eine Vorstellung und Diagnosestellung erfolgt. Damit das für alle Kinder gegeben ist, sollten hier 14 Tage eingehalten werden.

Der Verständlichkeit halber sollte für Eltern und Kollegen noch einmal klar gemacht werden, dass diese 4-Wochen-Frist zur Abnahme des Screenings nur für das Mukoviszidosescreening gilt und nicht für andere Screeningerkrankungen.

Es sollte hier auch klar gemacht werden, dass es um 4 Wochen geht und nicht um die U3, was mir in dem Entwurf etwas missverständlich erscheint, weil die U3 von der 4. bis 6. Lebenswoche durchgeführt werden kann und dann der Zeitpunkt für die Screeningabnahme zu spät läge.

Wünschenswert wäre wegen dieses doch etwas komplizierten, teilweise zweizeitigen Abnahmeverfahrens, dass das Mukoviszidosescreening in dem gelben Untersuchungsheft extra dokumentiert wird, damit für den Kinderarzt klar ist: Ist es nach der Geburt abgenommen worden oder nicht? Dort steht jetzt nur „Neugeborenenenscreening erfolgt“. Ziel wäre, dass man das noch extra hat.

Für uns ist Folgendes ein Diskussionspunkt: Im Augenblick ist vorgesehen, dass bei einem Teil der Kinder eine zweite Blutabnahme erfolgen muss, um das Screening durchzuführen. Bei Kindern, bei denen die Geburt primär durch die Hebamme begleitet wurde - was wir für als nicht im Sinne der Kinder erachten -, könnte es dazu kommen, dass das Screening von einem Teil der Familien abgelehnt wird. Wir halten es für sinnvoller, zwar die Aufklärung zu machen, aber dann die Probe, die bereits im Labor vorhanden und zu diesem Zeitpunkt auch noch dort ist, dann auch zu nutzen.

Über das Mutationskit wurde schon gesprochen. Ich muss sicherlich nicht wiederholen, dass wir entweder ein neues Kit brauchen, in dem wirklich nur diese Mutationen vorhanden sind, auf die wir untersuchen, oder aber geklärt werden muss, dass dann mit denen, die es gibt - es gibt schon welche, in dem alle diese Mutationen vorhanden sind -, gearbeitet wird oder mit den Mehrmutationen, die dort entsprechend mitbestimmt werden, oder wie das gehandhabt werden sollte.

Der wichtigste Punkt zum Schluss: das Tracking und die Evaluation. Für uns ist bei diesem sehr neuen und auch sehr anderen Screening im Vergleich zu dem, was bis jetzt gelaufen ist, sehr wichtig, dass vorher festgelegt wird, wie das Tracking erfolgen soll.

Ebenfalls wichtig ist, dass auch eine zusätzliche, vielleicht extern gesammelte Evaluation des Programms erfolgt, um zu sehen, wie gut es funktioniert und wo Punkte sind, an denen wir im Lauf der Zeit arbeiten müssten, um dieses Programm möglichst allen zugänglich und für alle verständlich zu machen und es funktionell und erfolgreich zu gestalten.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Herzlichen Dank auch Ihnen, Frau Hammermann. Was Ihren letzten und wichtigsten Punkt angeht, haben Sie quasi Verstärkerfunktion ausgeübt, denn das ist von Ihren Vorrednern bereits behandelt worden.

Gibt es Fragen?

**GKV:**

Sie führen das Screening schon durch, Sie klären auch auf. Haben Sie auch über DNA-Analysen aufgeklärt? Wissen Sie, ob es da Unterschiede gibt, wenn man PAP oder DNA macht? Das wurde von Ihren Vorrednern thematisiert.

**Frau Dr. Hammermann (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.):**

Das Screening ist laut Gesetzeslage grundsätzlich ein genetisches Screening, auch wenn ich keine DNA bestimme. Es geht um eine genetische Erkrankung, und dementsprechend muss ich die Eltern auch auf diese Erkrankung hin aufklären, auch wenn ich keine DNA-Untersuchung mache. Das heißt, unsere Aufklärung ist dieselbe geblieben von dem Zeitpunkt an, wo wir vom IRT-DNA-Protokoll zum IRT-PAP-Protokoll wechselten, weil wir grundsätzlich eine genetische Erkrankung untersuchen und wissen, dass da durchaus – das ist auch nachlesbar – der Anteil von Heterozygoten bei den Menschen höher ist, die ein erhöhtes IRT haben.

Wir klären also grundsätzlich auf, dass es sich um eine genetische Erkrankung handelt, und ich denke, das ändert sich nicht dadurch, ob jetzt Mutationen bestimmt werden oder nicht.

**GKV:**

Eine Nachfrage: Hat sich dadurch die Akzeptanz vonseiten der Eltern irgendwie verändert?

**Frau Dr. Hammermann (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.):**

Überhaupt nicht.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Die Patientenvertretung.

**Patientenvertretung:**

Frau Hammermann, dieselbe Frage an Sie, die ich eben an Herrn Hoffmann zu den PAP-Grenzwerten gerichtet habe: Würden Sie sagen, man kann in der Richtlinie einen Perzentilwert angeben? Oder würden Sie es offener formulieren, um es dem Stand der Wissenschaft entsprechend zu gestalten?

**Frau Dr. Hammermann (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.):**

Ich würde es zum jetzigen Zeitpunkt noch offener darstellen. Ich denke, wir können im Augenblick einen Perzentilwert angeben, da wir gute Daten und auch eine ausreichende Menge an Daten aus den Screeningprogrammen aus Deutschland, aber auch aus den anderen europäischen Ländern, den Niederlanden zum Beispiel, haben.

Aber für den weiteren Verlauf und auch, um die ganze deutsche Bevölkerung zu screenen, sollten wir das noch offener gestalten, um zu sehen, wie wir das im Verlauf dann am besten darstellen können.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Weitere Fragen? – KBV.

**KBV:**

Ich muss noch einmal nachfragen: Ihre Vorredner, die Sie leider nicht hören konnten, weil Sie verspätet gekommen sind, hatten, wenn ich richtig verstanden habe, dafür plädiert, eine zweistufige Aufklärung IRT-PAP zunächst bei allen Eltern durchzuführen und da mehr auf die biochemische Analysemethode einzugehen und nur bei jedem 800. Elternpaar, deren Kind betroffen sein könnte, dann diese genetische Aufklärung zu machen.

Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, haben Sie gesagt: Macht nicht so einen großen Unterschied, kann man doch alles für alle immer machen. – Oder habe ich einen von beiden nicht richtig verstanden?

**Frau Dr. Hammermann (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.):**

Meine persönliche Ansicht und Erfahrung ist, dass der Unterschied eigentlich nicht so groß ist, denn ich kläre auf eine genetische Erkrankung auf, und die Untersuchungsmethode, die ich benutze, um diese Erkrankung zu detektieren, ist nicht das, was für die Eltern, die aufgeklärt werden, im Vordergrund steht. Selbst, wenn ich nur auf IRT-PAP aufkläre, wissen die Eltern, dass es sich um eine genetische Erkrankung han-

delt, und kennen auch die Tatsache, dass Genveränderungen da sein können, und fragen auch entsprechend nach.

Ich denke, man sollte die Aufklärung lieber einzzeitig machen. Wenn das für die anderen Gesellschaften oder die, die nicht so in dem Thema stehen, ein Problem ist, ist es auch keine Hürde, zu sagen, man macht erst IRT-PAP und in einem zweiten Schritt - bei den wenigen, die übrig bleiben - die genetische Aufklärung. Aber ich denke, das ist auch einzzeitig gut möglich.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Ich gehe einmal davon aus, dass das zur Erwiderung reizen könnte.

**Prof. Dr. med. Rolf Maier (Deutsche Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e. V.):**

Da das ein ganz wichtiger Punkt ist, möchte ich gern noch etwas dazu sagen: Ich habe in meiner Tätigkeit als Kinderarzt Eltern erlebt, die ausdrücklich gesagt haben: Wir sind damit einverstanden, dass bei unserem Kind biochemische Untersuchungen durchgeführt werden, aber wir wollen keine Mutationsanalysen und keine Genanalysen haben. – Es gibt im Alltag mit den Eltern tatsächlich eine Gruppe von Eltern, die da sehr genau zwischen biochemischen und Mutationsanalysen unterscheiden. Meine Sorge ist eben, dass wir die Kinder dieser Eltern dann für das gesamte Screening verlieren, wenn wir in der ersten Stufe gleich die genetische Mutationsanalyse durchführen. Deshalb unser Plädoyer für ein mehrstufiges Testverfahren.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Das ist bei uns angekommen, keine Frage. – Herr Rossi.

**Prof. Dr. Rainer Rossi (Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin):**

Inhaltlich habe ich keine neuen Aspekte, möchte aber für meine geburtsmedizinischen Kollegen noch einmal deutlich betonen: Die 400 Kliniken, die keinen Kinderarzt dabei haben – isolierte geburtsmedizinische Einrichtungen –, betreuen ungefähr 35 Prozent der deutschen Neugeborenen. Da gibt es keinen Kinderarzt, der das differenziert erklären kann. Die Gynäkologen sehen sich zu Recht außerstande. Da gibt es keine gute Aufklärungsmöglichkeit, und deshalb sind wir unbedingt für diese Trennung und die 1:800-Information.

**Vorsitzender Dr. Deisler:**

Vielen Dank. - Wenn es keine weiteren Fragen und von Ihrer Seite keine weiteren Anmerkungen gibt – zum Schluss wurde es noch ein wenig lebhaft -, darf ich mich bei Ihnen herzlich dafür bedanken, dass Sie hier waren. Ich darf Ihnen eine Heimkehr, die von Staus und sonstigem unbelastet ist, wünschen.

Ich darf Sie zum Mittagessen einladen, das im Nebenraum ganz allein für Sie gereicht wird, denn wir müssen jetzt sehen, wie wir mit Ihren Wortmeldungen insgesamt umgehen.

Noch einmal herzlichen Dank. Die Anhörung ist geschlossen.

(Ende: 12.05 Uhr)

- - -

## **Strukturierung der am 9. Oktober 2014 der mündlich vorgetragenen Stellungnahmen Beschlussentwürfen des Gemeinsamen Bundesausschusses über**

- **Änderungen der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien)**

### **1. Vorgaben in der Verfahrensordnung zur Auswertung von mündlichen Stellungnahmen**

Gemäß 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 4 VerfO bedarf die mündliche Stellungnahme keiner gesonderten Auswertung, soweit sie Inhalte der abgegebenen schriftlichen Stellungnahmen wiederholt.

Gemäß 1. Kapitel § 12 Abs. 3 Satz 5 VerfO dient die Anhörung in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen.

Gemäß 1. Kapitel § 12 Abs. 4 VerfO ist über die mündliche Stellungnahme und ihre Beratung eine Niederschrift zu fertigen, aus der insbesondere

- a) die Teilnehmer und ihre jeweilige Funktion,
- b) die im Namen der angehörten Organisationen vorgetragenen wesentlichen Einwände und Änderungsvorschläge sowie
- c) die Stellungnahmen von Sachverständigen in ihren Grundzügen

hervorgehen müssen. Satz 2 dieser Regelung sieht vor, dass § 10 Abs. 3 entsprechend gilt.

Danach sollen die (...) Stellungnahmen durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet werden. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der

- a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,
- b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und
- c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf

hervorgehen müssen.

Im 1. Kapitel § 13 VerfO wird die letztgenannte Regelung aufgegriffen. Danach erstellt der Unterausschuss eine Beschlussvorlage für das Plenum, der die Niederschriften nach § 10 Abs. 3 und gegebenenfalls § 12 Abs. 4 beizufügen sind und aus der hervorgehen muss,

- a) welche Änderungen der Beschlussvorlage der Unterausschuss aufgrund der eingegangenen Stellungnahmen empfiehlt und
- b) mit welcher Begründung er geforderte Änderungen nicht befürwortet.

## 2. Hinweise zur Auswertung

In der nachstehenden Tabelle sind die mündlichen Stellungnahmen vollständig abgebildet. Fragen der Mitglieder des UA MB sind kursiv dargestellt, damit die Antworten besser nachvollzogen werden können.

Einleitende Ausführungen und Bezugnahmen in den Wortbeiträgen, die aufgrund der Umsortierung ihre Aussagekraft verloren haben, wurden nicht in die Dokumentation des Stellungnahmeverfahrens übernommen.

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
Prof. Dr. Hoffmann (DGKJ)	Ich bin Leiter einer Klinik, die auch ein großes Kliniklabor hat, sodass ich die Stellungnahme für die Screeninglabore immer auch als Leiter der Screeningkommission abgebe.	
	<p>Ein wichtiger Punkt ist für uns – den hatten wir als Zweizeiler in unserer schriftlichen Stellungnahme, aber ich bin unsicher, ob das für alle klar ist -: In der jetzigen Vorgabe steht ein konkreter Grenzwert für PAP, nämlich 1,6. Es gibt aber im Rahmen dieser Messungen keinen konkreten Grenzwert. Das ist ein biologischer Test, der sich ändert. 1993 wurde er entwickelt. Da gibt es technische Daten. Das war damals ein Radioimmunassay. Dann gab es 1995 polyklonale-polyklonale Assays. 1999 gab es die nächste Modifikation. Die Methode wurde immer besser; darum macht man ja neuere Assays. 2004 gab es schon einen sehr guten Assay; der war dann monoklonal-monoklonal, und da kommt dann die 1,6 heraus. Es war unser bzw. spezifisch mein Labor, das diese Untersuchung für IRT-PAP durchgeführt hat. Inzwischen gibt es die auch in anderen Ländern. Frankreich und Australien beispielsweise screenen.</p> <p>Diese 1,6 sind für die 2004-er Methode richtig. 2014 gibt es aber eine neue Methode, und die misst um 10 Prozent höher. Das heißt, wenn 1,6 darin steht und man mit 1,6 arbeiten würde, hätte man ab nächstes Jahr viel zu viele Falschpositive. Es muss also hinein, dass der Grenzwert an diese Prozentzahlen adaptiert wird. Es ist kein Absolut. Die Methode an sich hat nie einen absoluten Grenzwert. Es gibt nur stabile Isotopen-Assays für andere; da erhält man genau die Anzahl der Moleküle pro Liter. Hier ist es ein biologischer Test. Darum ist es so wichtig, dass das aus der jetzigen Erklärung gestrichen wird. Wer weiß, welche Veränderung in fünf Jahren festzustellen ist.</p> <p>Wir müssen immer so screenen, dass wir alle finden und keine Falschpositiven haben. Darum wäre mir das besonders wichtig. Wäre dies nicht von solcher Brisanz, könnte man sagen, es sei nicht so wichtig, ob eine Zahl darin steht oder nicht. In der Schärfe hatten wir das in unserer schriftlichen Stellungnahme nicht erklärt.</p>	Die Änderung der statischen Grenzwertangabe in einen Perzentilenwert wurde aufgrund der Datenlage aus einem Labor in Dresden im Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen vorgenommen.
	Ein weiteres Problem – das stand nicht in unserer Stellungnahme -: Es sind aus guten Überlegungen heraus 31 Mutationen herausgesucht worden. Das sind genau die Mutationen, die schwere Krankheitsverläufe mit sich bringen, und wir wollen ja mildere, sich erst spät vielleicht manifestierende.	Gemäß § 9 Absatz 2 GenDG ist die Aufklärung für den Zweck der genetischen Untersuchung klar geregelt. Die Inhalte der Aufklärung müssen



SNer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>Das Problem, das zurzeit existiert und wahrscheinlich auch nächstes und übernächstes Jahr existieren wird, besteht darin: Es gibt kein Kit. Man macht sich die Kits nicht selbst, sondern muss Kits kaufen. Wir müssen jetzt ein Kit verwenden, das 35 Mutationen umfasst, der diese 31 abdeckt.</p> <p>Es wäre sehr hilfreich, wenn eine kurze Ergänzung enthalten wäre, wie die Labore damit verfahren sollen, denn diagnostisch wird uns der Kit, den wir verwenden, auch die vier anderen Mutationen nennen. Es müsste dann darin stehen: „Für das Neugeborenen-Screening sind die irrelevant.“ Denn der diagnostisch tätige Arzt, wir im Labor sind dann unsicher. Das sollte man nicht den verschiedenen Ärzten überlassen, die dann guten Gewissen darüber nachdenken.</p> <p>Die anderen vier sind natürlich auch echte Mutationen. Aber Sie haben sich zu Recht überlegt: Das sind <b>die</b> 31. - Ich will die Diskussion nicht wieder aufmachen, ob man 32 oder nur 30 haben sollte. Aber das sind die 31, und im Rahmen des Screenings bräuchten wir dafür eine Hilfestellung. Das war im Rahmen des Tandem-MS-Screenings auch erfolgt. Da sieht man auch andere Metabolite, die auch mit Krankheiten assoziiert sind, von denen aus übergeordneten Gründen gesagt wurde: Für ein Screening sind sie nicht geeignet. – Das wäre hier auch automatisch gegeben.</p> <p>Das Problem wollte ich hier noch einmal benennen, denn das ist uns erst im Nachgang aufgefallen. Die 31 Mutationen sind schon gut fürs Screening, aber es gibt kein Kit, das sie abdeckt.</p>	<p>den in der Richtlinie geregelten Inhalten entsprechen. Demzufolge muss die Mitteilung des Ergebnisses der inhaltlichen Aufklärung entsprechen.</p>
	<p>Eine weitere wichtige Sache: Es steht in dieser Erklärung, dass das Screening nur bis zum Alter von vier Wochen durchgeführt werden soll. Das gilt für das CF-Screening, aber nur für das. Das Screening ist für die, die es durchführen, auch für die Familien, bei denen es durchgeführt wird, ein Ganzes. Das muss es auch bleiben.</p> <p>Aus unterschiedlichen Gründen werden in Deutschland knapp tausend Kinder pro Jahr später gescreent: im Alter von fünf, sechs oder sieben Wochen; irgendwann hört es natürlich auf. Für alle anderen Krankheiten bleibt es sinnvoll. Es ist natürlich viel besser, wenn man bei jemandem, der eine angeborene Schilddrüsenunterfunktion hat, dies in der ersten Woche als im Alter von fünf Wochen identifiziert. Wenn wir denjenigen aber erst im Alter von einem Jahr finden, ist das eine Katastrophe.</p> <p>Darum wäre es wichtig, dass die Formulierung aufgenommen wird: „Nur für das CF-Screening.“ Das</p>	<p>Dem Vorschlag wurde entsprochen und in der Elterninformation im Punkt 4 die Klarstellung ergänzt.</p> <p>Des Weiteren ist in der Anlage 2 der Kinder-Richtlinie eindeutig kein zeitliches Limit für die Durchführung des erweiterten Neugeborenen Screenings geregelt.</p> <p>Weiterführend wird auf Grund der nach Beschlussfassung</p>

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>andere Screening wird wie bisher in diesen wenigen Fällen gehandhabt.</p> <p>Wir haben 630 000 Geburten und pro Tausend einen Positiven. Wenn diese dann nicht gescreent würden, weil das falsch interpretiert wird - dass überhaupt kein Screening mehr mit fünf Wochen durchgeführt werden darf -, wäre das schlecht. Es muss darin stehen: „Nur für das CF-Screening mit vier Wochen.“ Nicht: bis zu vier Wochen und dann Schluss.</p>	<p>existierenden Anlagen 2 und 2a ein Hinweis in die EBM-Legende aufgenommen, um auch auf dieser Ebene die zwei getrennten Früherkennungsuntersuchungen darzustellen.</p>
	<p>Eine weitere schwierige Konstellation: Weil das Screening zum Glück alle betrifft und auch so gut angenommen wird, gibt es diese Untergruppen. Es gibt einerseits die Untergruppe, die aus unterschiedlichen Gründen erst später als im Alter von vier Wochen erfasst oder gescreent wird, und andererseits die Untergruppe – die ist deutlich größer -, die von Hebammen versorgt wird. Das sind Familien, die demgegenüber per se sehr kritisch sind, Familien - die Hebammen unterstützen das ja auch -, die kritisch gegenüber Impfen, gegenüber Fluorid usw. sind; ansonsten würde man ja nicht isoliert, bei einer Hebamme entbinden. Das Risiko, dass die Mutter nachher tot ist, ist mehrfach erhöht. Das Risiko, dass das Kind tot ist, ist mehrfach erhöht. Das Risiko, dass das Kind schwerbehindert bleibt, ist mehrfach erhöht. Es ist letztlich, wenn man es nur medizinisch sieht, ohnehin nicht nachzuvollziehen.</p> <p>Mit den Hebammen gibt es seit Jahrzehnten, in denen wir ihnen immer wieder schwerbehinderte Kinder mit Hypothyreose und PKU gezeigt haben, heiße Diskussionen. Aber am Schluss sind sie dann wieder sehr engagiert und machen das Screening. In dieser Konstellation zu sagen: „Gehen Sie dann mal zum Kinderarzt“ – das wäre dann auch erst bei der U3, dann sind wir fast schon bei den vier Wochen –, ist zumindest schwierig. In dieser Situation – ein Kind ist geboren, es ist so viel Neues in der Familie – werden 12 bis 15 Prozent der Eltern, selbst, wenn sie guten Willens sind, das dann nicht wahrnehmen.</p> <p>Deshalb wäre unser Vorschlag, dass die Hebamme auf jeden Fall das Screening abnimmt und idealerweise die Familien, die das CF-Screening wollen sollten und dann hoffentlich auch wollen, nur zum Kinderarzt gehen, der dann die Aufklärung macht und diese ans Labor schickt. Diese Blutentnahme wird schon bei Hebammen, aber auch bei den Familien von großen Sorgen begleitet. Unsere größte Sorge ist, dass dies in vielen Einzelfällen zu einem solchen Chaos führt, dass am Schluss gar kein Screening mehr stattfindet. Das eine Risiko ist, dass dann diese drei, vier Prozent nicht CF-gescreent werden, aber womöglich führt es auch dazu, dass dann einige hundert Kinder überhaupt</p>	

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>nicht gescreent werden. Denn dann wird diskutiert: Sie müssen aber dann auch noch einmal etwas anderes screenen. Vielleicht kann man das alles gleich beim Kinderarzt machen. – Das wird in vielen Fällen untergehen. Wir kennen das bei diesen Screenings; das ist ja eine sehr unterschwellige Untersuchung. Das ist nicht mit dem Fall vergleichbar, wenn man einen genetischen Test macht, weil jemand in der Familie Brustkrebs hat. Das vergisst man nicht nach zwei Wochen, da geht man noch einmal zum Arzt. Aber dieses Screening wird vergessen. Wir sehen das also als problematisch an.</p> <p>Die beste Lösung wäre – eine Hebamme kann eben nicht über CF aufklären -, dass man sagt: Wir haben hier die Blutkarte, die geht ans Screeninglabor, und Sie gehen zu Ihrem Kinderarzt. - Das wäre, da sind wir sicher, die beste Lösung.</p>	Dieser Vorschlag ist lt. GenDG regelungstechnisch nicht umsetzbar.
	<p>Wir sehen weiterhin – das haben wir in unserer Stellungnahme nicht geschrieben, haben aber auch neue Zahlen – diese getrennten Aufklärungen von den Labors her - weil das eine so niedrighschwellige Untersuchung ist, die mit etwas über 10 Euro vergütet wird - als ein großes Problem an. Es ist problematisch, wenn man zwei Aufklärungen mit zwei Unterschriften hat.</p> <p>In unserem Labor in Heidelberg kommen jedes Jahr 120 000 Untersuchungen an. Da würden dann 110 000, 115 000 beide Aufklärungen haben. Das heißt, 5 000 hätten sie nicht. Bis wir die Probe im Labor haben, ist das Kind entlassen. Wenn ich anrufe und sage, die zweite Aufklärung fehlt oder auf der zweiten Aufklärung fehlt die Unterschrift, ist es gut, wenn die noch bei denen liegt. Sie schicken uns das, wenn sie gutwillig sind, mit der Post zu. Wenn aber die Aufklärung fehlt, wird es nicht funktionieren. Ich erlebe es selbst - Sie kennen das aus eigener Erfahrung -, dass ich bei einem Zwanzigstel die Unterschrift vergessen habe. Dann kommt die Mappe am nächsten Tag zurück, und ich unterschreibe noch einmal. Das geht hier nicht. Die Geburtshelfer können die Familien zwar noch einmal anrufen, aber spätestens beim zweiten Mal, wenn sie nicht ans Telefon gehen, wird das vergessen sein.</p> <p>Was machen wir im Labor mit diesen 2 000, 3 000, 4 000 Proben? Ich habe da auch Erfahrungen aus Pilotprojekten, wo die Eltern getrennt unterschreiben. Beim Pilotprojekt ist es egal, denn da haben die keinen Anspruch darauf. Hier muss ich davon ausgehen, dass die Familien das eigentlich wollen. Die sind vom Neugeborenenenscreening überzeugt, haben aber die Unterschrift vergessen. Das ist mit Sicherheit die 99-prozentige Konstellation.</p>	

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>Was folgt daraus, wenn wir diese Probe jetzt nicht analysieren? Eines pro Tausend ist positiv. Wenn in einem Labor wie unserem 2 000 fehlen, dann habe ich im Jahr 2 000 Proben, von denen 2 Kinder positiv sind. Ich denke, wir müssten sie untersuchen. Wir sind da aber in einer Grauzone. Die Negativen brauchen wir nicht zu berichten. Oder muss man sie berichten? Eigentlich haben wir dafür keinen Untersuchungsauftrag.</p> <p>Ich sehe die getrennten Aufklärungen, die ja nur durch das Gendiagnostikgesetz verursacht sind, also als problematisch an. Wir haben 14 Krankheiten, jetzt haben wir eine Fünfzehnte. Das Ganze wird für 10 Euro gemacht. Die Untersuchung wird durchgeführt, um die Patienten zu behandeln. Nur werden wir, wenn es so bleibt, damit Schaden anrichten.</p>	
	<p>Des Weiteren – darauf haben wir in unserer schriftlichen Stellungnahme auch nicht hingewiesen - kommen schon die nächsten Screeningenerweiterungen. Das Screening wird langsam größer. Es wird in Deutschland sehr gut begleitet. Wir haben große Fortschritte in diesen Bereichen. Wir werden durch das Screening Menschen retten, werden Kindern eine gesunde Entwicklung ermöglichen.</p> <p>Das Problem der zunehmenden Komplexität beim Screening ist das Tracking. Dazu steht nichts in der Erklärung. Es entwickelt sich langsam; ich rede seit 20 Jahren davon. Inzwischen hat sich das in fünf Bundesländern gut entwickelt. Wir haben letztes Jahr wieder alle Landesgesundheitsminister angeschrieben, und jetzt gibt es zwei weitere, die sich vielleicht bewegen.</p> <p>Beim Hörscreening werden 40 Prozent der kontrollbedürftigen Befunde nicht kontrolliert. Bei den Familien passiert in den Wochen nach der Geburt des Kindes so viel, dass sie einfach nicht dazu kommen, zum Arzt zu gehen und die Untersuchung wiederholen zu lassen. Beim Stoffwechsel- und Hormonscreening ist es etwas besser; da sind es nur 16 Prozent. Beim Hörscreening wird jedoch letztlich die Sinnhaftigkeit des Screenings erheblich vermindert. Es sind relativ häufig auftretende Krankheiten, und ehe man dann wieder etwas verbessert hat, ist womöglich zu viel Zeit vergangen.</p> <p>Das Tracking müsste verbessert werden, und dazu könnten Sie etwas tun. Beim Hörscreening ist das in vielen Bundesländern richtig schlecht gelaufen. Über die Bundesländer, in denen es gut läuft, haben wir einige wenige Zahlen. Da ist endlich eine große Evaluation initiiert worden, die das auf-</p>	

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>decken wird. Dann wird hoffentlich auch etwas passieren. Sie haben in dem Beschlussentwurf formuliert, dass eine Evaluation stattfinden werde. Wenn dies nur über die DGNS, unsere Fachgesellschaft, erfolgt - sie findet jedoch nur das, was gemeldet wird -, dann decken die Zahlen nicht die Defizite auf. Es sollte auch für das CF-Screening – wieder ein deutliches Plädoyer dafür, das zu präzisieren – wie jetzt beim Hörscreening hineingeschrieben werden: In drei Jahren wird eine Evaluation ausgeschrieben. – Und nicht nur über die Zahlen, die halt gemeldet werden. Wenn wir schlechte Zahlen haben, melden wir ja nur die schlechten Zahlen. Da tritt das aber nicht entsprechend zutage.</p> <p>Ich würde Sie bitten, hineinzuschreiben, dass die Evaluation erfolgt, aber über getrennt eingeforderte Daten. Es darf also nicht nur dabei bleiben, dass die Daten dann gesammelt werden. Beim Hörscreening ist es jetzt endlich erfolgt, aber es hat Jahre gedauert und viele Kinder sind dadurch zu Schaden gekommen. Das gesamte Screening funktioniert da nicht richtig. Es ist in unseren Augen sehr wichtig, dass das noch erfolgt.</p>	
<p><b>Patientenvertretung:</b></p> <p><i>Herzlichen Dank für die Ausführungen, Herr Hoffmann. Ich hätte eine Frage zu den PAP-Grenzwerten. Sie haben gesagt, dass man bei der Methode keine absoluten Grenzwerte angeben könne. Wie muss man sich das dann vorstellen? Was wäre Ihr Vorschlag, wie man das ausgestalten sollte? Wäre es möglich, wenn Perzentilen angegeben werden, oder ist auch das zu viel?</i></p>		
<p><b>Prof. Dr. Hoffmann</b></p>	<p>Eines möchte ich als Labormediziner noch anfügen: Es ist kein semiquantitativer Test, sondern es ist so, weil das ein biologischer Test mit Antikörpern ist. Wenn man einen besseren Antikörper hat, dann misst er genauer. Dadurch sind die Zahlen absolut. Man erhält richtige Zahlen, aber wenn man in einem biologischen Medium - einem Menschen oder einer Menschenprobe - misst, wechseln die. Man kann die Prozente ganz exakt rechnen, kann das ganz genau angeben.</p> <p>Wir haben in Deutschland bzw. primär bei uns in Heidelberg 400 000, 500 000 Proben. Da kommt für den Test, der bis jetzt benutzt wurde, 1,6 heraus, und der Wert würde sich jetzt wahrscheinlich um 10 Prozent erhöhen - nach dem, was wir aus den ersten paar Tausend Proben mit dem neuen Test gesehen haben. Das war ja auf diesen Flow-Sheets drauf. Da steht eben 99,9 oder so etwas. Diese Perzentilen müssen sein, die müssen immer wieder - auch praktisch - überprüft werden. Wir sehen das auch bei anderen Tests im Screening.</p>	
<p><b>Patientenvertretung:</b></p>		

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
<i>Meines Wissens haben wir die Perzentilen für den IRT-Test festgelegt.</i>		
<b>Prof. Dr. Hoffmann</b>	Ja.	
<b>Patientenvertretung:</b> <i>Da gibt es diese Perzentile schon. Wenn ich recht verstanden habe – auch Herrn Sommerburg -, gibt es die Perzentilen für den PAP-Test noch nicht.</i>		
<b>Prof. Dr. Hoffmann</b>	Doch, die gibt es. Wir arbeiten auch mit den Perzentilen, und die ergaben dann am Schluss die 1,6. – Herr Sommerburg ist leider nicht hier; er wäre der Beste gewesen.	
<b>Patientenvertretung:</b> <i>Ich habe mit Herrn Sommerburg gesprochen und hatte zumindest den Eindruck, dass das nicht der Fall ist.</i>		
<b>Prof. Dr. Hoffmann</b>	Doch, wir rechnen die schon in Perzentilen. Ich könnte Herrn Sommerburgs Präsentation hochladen und dort nachsehen. Wir können also Perzentilen angeben.	
<b>KBV:</b> <i>Ich wollte auch fragen, ob Sie einen Formulierungsvorschlag haben, wie man das hier – Sie haben darauf hingewiesen, dass da in den letzten Jahren ständige Erneuerungen stattgefunden haben - formulieren könnte, um diese Richtlinie nicht jedes Jahr anpassen zu müssen.</i>		
<b>Prof. Dr. Hoffmann</b>	Das würde dann natürlich auf Dauer bleiben. Da würden wir gern helfen.  Dürfte ich die Antwort auf die vorhin gestellte Frage morgen schicken? Denn wenn wir das jetzt schnell aus den Perzentilen herausuchen, besteht Fehlergefahr. Derjenige, der all das bei uns in Heidelberg gemacht hat – Herr Dr. Sommerburg -, ist gerade in Atlanta und trägt dort auch etwas über das CF-Screening vor. Wir haben seine Sachen hier, müssten aber womöglich mit 2 Prozent Fehlerquote zu rechnen, falls wir die falsche Folie lesen.	Die Änderung der statischen Grenzwertangabe in einen Perzentilenwert wurde aufgrund der Datenlage aus einem Labor in Dresden im Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen vorgenommen.
<b>Prof. Dr. Rainer</b>	Ich vertrete hier die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, eine interdisziplinäre Gesellschaft, die im Kern Pränataldiagnostiker, Geburtshelfer und Kinderärzte, Neonatologen, reprä-	

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
Rossi (DGPM)	sentiert. Ich bin gleichzeitig Mitglied der Screeningkommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin.	
	<p>Das Neugeborenencreening gehört auch unter das Gendiagnostikgesetz; diese Messe ist gelesen. Dennoch ist es in den Gesprächen mit den Eltern - und da sind wir als Anwender, die mit den Eltern der Neugeborenen reden, ganz nah dran - ein Unterschied, ob ich sage, es wird ein biochemischer Test gemacht, oder: Es wird die Erbsubstanz, die DNA, untersucht. Dieser Unterschied - so fürchten wir, und das haben wir auch auf der Vorstandssitzung der DGPM der letzten Woche noch einmal besprochen - kann dazu führen, dass Eltern das Neugeborenencreening ablehnen, weil sie nicht wollen, dass die Erbsubstanz untersucht wird.</p> <p>Dem könnte man sehr geschickt entgehen, indem man die Sequenz der Untersuchungen ändert. IRT-PAP wird ganz normal untersucht - wie das beschrieben ist -, und dann wird bei einem von 800 Patienten – nicht bei allen 670 000 Neugeborenen – spezifisch aufgeklärt: „Bei Ihrem Kind könnte eine Mukoviszidose vorliegen. Um diese Diagnose definitiv zu sichern, wollen wir jetzt – und wir können das aus der gleichen Probe, Ihr Kind muss nicht neuerlich gestochen werden – die DNA untersuchen.“</p> <p>Wir haben das nach langer intensiver Diskussion in der Screeningkommission auch in einer Stellungnahme formuliert. Ich darf das wörtlich verlesen:</p> <p style="padding-left: 40px;">„Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin ...“</p> <p style="padding-left: 40px;">– die DGKJ hat diese Stellungnahme übernommen –</p> <p style="padding-left: 40px;">„... hält ein IRT-DNA-Screening für nicht mehr dem aktuellen Stand der Wissenschaft angemessen. Ein IRT-PAP sollte zumindest vorgeschaltet werden.“</p> <p>Diese Sequenz würde dann für die etwa 400 geburtshilflichen Einrichtungen in der Republik, die keine angeschlossene Kinderklinik haben, auch die Schwierigkeit der Aufklärung verringern - nicht nehmen. Da sind die Geburtshelfer mit den Pflegekräften auf der Station für die Durchführung und die Sicherung des Screenings verantwortlich. Da gibt es keinen Kinderarzt, der mal zwischendurch eine kritische Frage beantworten kann.</p>	Diese Stellungnahme wurde bereits in der schriftlichen Äußerung der DGPM gewürdigt. Daher soll an dieser Stelle auf dieses Dokument verwiesen werden.

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>Aus diesen pragmatischen Gründen und aus der Befürchtung, dass für einzelne Kinder das Neugeborenen-Screening ganz abgelehnt wird, wenn damit gleichzeitig DNA-Untersuchungen assoziiert sind, halten wir eine solche getrennte Aufklärung in der Relation von 1:800 – das sind die Forschungsergebnisse, die Herr Hoffmann erarbeitet hat - für besser.</p>	
	<p>Zweiter, kleinerer Punkt: Etwa 20 Prozent der Neugeborenen der Republik haben einen Migrationshintergrund. Es bedarf keiner seherischen Fähigkeit, um anzunehmen, dass dieser Anteil steigen wird. Diese Patienten arabischer, türkischer oder anderer Herkunft haben typischerweise einige andere Mutationen. Ich plädiere nicht für die Erweiterung des Mutationsspektrums, sondern sage: Die Ergebniszahl Sensitivität – Spezifität für diese Population ist ohnehin eine schlechtere. Sie ist nicht entscheidend schlechter, aber ein Stück weit schlechter, und das müssen wir realisieren. Das heißt, wir machen dann noch einen Test, der eh nicht so richtig gut ist.</p>	
	<p>Mein dritter Punkt ist noch einmal der Hinweis darauf: 400 Kliniken arbeiten ohne die ständige Präsenz eines Kinderarztes. Die Geburtshelfer haben eh schon gewisse Schwierigkeiten - ich könnte auch nicht sachgerecht über Portio-Krebs informieren –, über diese Erkrankungen zu informieren. Mit der Aufgabe, über die Gendiagnostik, über das CF-Screening aufzuklären, sehen sich unsere Kollegen überfordert.</p>	<p>Diese Stellungnahme wurde bereits in der schriftlichen Äußerung der DGPM gewürdigt. Daher soll an dieser Stelle auf dieses Dokument verwiesen werden.</p>
<p><b>Patientenvertretung:</b></p> <p><i>Eine Frage zu dem Unterschied bei den Aufklärungsgesprächen: Inwiefern sehen Sie einen großen Unterschied zwischen der Aufklärung nur über den IRT-PAP-Test im Vergleich zur Aufklärung auch über den DNA-Test? Beides würde unter das Gendiagnostikgesetz fallen und könnte auch nur von einem Arzt durchgeführt werden. Die Mukoviszidose ist eine Erbkrankheit, die nicht unbedingt komplizierter zu erklären sein wird, wenn man den DNA-Test einbezieht, insbesondere wenn man gegenrechnet, dass bei Ihrem Vorschlag ganz viele Eltern noch einmal einbestellt werden müssten und mit der potenziellen Diagnose konfrontiert würden, was durch diese zusätzliche DNA-Stufe gerade weiter eingeschränkt werden soll.</i></p>		
<p><b>Prof. Dr. Rainer Rossi</b></p>	<p>Die Aufklärung ist schon unterschiedlich, wie man feststellt, wenn man mit den Leuten spricht. Natürlich fällt alles unter das Gendiagnostikgesetz; das will ich nicht an die Seite schieben. Dennoch ist es ein Unterschied in der Aufklärung, ob man den Eltern sagt „Ich möchte die DNA untersuchen lassen“ oder „Ich möchte einen biochemischen Test, der auf eine monogenetische Erkrankung zielt, untersuchen lassen.“</p>	



SNer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>Nicht nur in der Presse werden gewisse Sorgen geäußert, sondern es gibt beispielsweise in England die Diskussion über die Frage: Werden weitere genetische Informationen aus dem Neugeborenen-Screening, das im Grunde ein Populationsscreening ist, gewonnen und zum Beispiel für Krankenversicherungen relevant? Diese Frage kommt ganz sicher.</p> <p>Wenn ich weiß, dass es beispielsweise ein Brustkrebsrisiko in der Familie gibt, stellt sich die Frage: Kann ich mich entsprechend versichern lassen? Das sind real existierende Ängste, die aktuell auch in der deutschen Presse gespiegelt werden.</p>	
<b>Prof. Dr. med. Rolf Maier (DGNPI)</b>	<p>Vielen Dank für die Einladung zu dieser Anhörung. Das meiste von dem, was die Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin mit ihrer Stellungnahme schriftlich eingereicht hat, ist von meinen Vorrednern schon angesprochen worden, sodass mir nur bleibt, einiges von dem zu bekräftigen, was meine Vorredner gesagt haben. Ich will das auch nicht allzu sehr in die Länge ziehen, aber gerade, weil auch vonseiten der Patientenvertretung noch einmal die Frage gekommen ist, sagen:</p>	
	<p>Als Kinderarzt, der mit Neugeborenen zu tun hat und der auch mit Eltern über das Neugeborenen-Screening spricht, muss man feststellen, dass bei Eltern zunehmend Vorbehalte gegenüber dieser Untersuchung bestehen. Schon allein der Umstand, dass diese Untersuchung unter das Gendiagnostikgesetz fällt, schürt bei manchen Eltern Skepsis, Bedenken und führt zu Abwehrreaktionen. Im Moment kann man den Eltern aber entgegen, das Screening fällt zwar unter das Gendiagnostikgesetz, aber wir machen definitiv keine genetischen Untersuchungen, sondern nehmen biochemische Untersuchungen vor, und damit ein Großteil der Bedenken ausräumen.</p> <p>Wenn wir aber in der ersten Runde, bei jeder Screeninguntersuchung eine genetische Untersuchung obligat einbauen, wird es - prophezeie ich - zunehmend schwerer werden, einen Teil der Eltern von der Screeninguntersuchung zu überzeugen, weil sie vor dieser genetischen Untersuchung Angst haben. Eltern wissen schwer zu unterscheiden: Was ist eine biochemische Untersuchung, und was ist eine Untersuchung des Erbmaterials? Das erfordert erhebliche Aufklärungsarbeit. Da kommt auch zum Tragen, wie Herr Hoffman sagte, dass das in manchen Geburtskliniken oder Hebammenpraxen nicht immer gelingt.</p> <p>Ich fürchte, wenn wir in der ersten Runde des Screenings obligat eine genetische Untersuchung verankern, wird bei einem nicht unerheblichen Teil der Kinder gar kein Screening gemacht werden, weil die Eltern vor dieser</p>	<p>Diese Stellungnahme wurde bereits in der schriftlichen Äußerung der DGN-PI gewürdigt. Daher soll an dieser Stelle auf dieses Dokument verwiesen werden.</p>

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>genetischen Untersuchung Angst haben, sodass dann wichtige Stoffwechselerkrankungen wie Phenylketonurie oder Hypothyreose nicht oder zu spät erkannt werden, was bei den Kindern zu lebenslangen Schädigungen führen kann.</p> <p>Deshalb plädieren wir als Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin sehr dafür, in der ersten Runde des Screenings den IRT-PAP-Test zu machen, und nur bei Kindern, die da auffällig werden, dann die genetische Untersuchung - nach entsprechender Beratung der Eltern durch in dieser Krankheit erfahrene Spezialisten - in einer zweiten Runde durchzuführen.</p>	
<b>Dr. Rottwinkel (Astra Biotech GmbH):</b>	Zunächst auch von mir herzlichen Dank im Namen der Astra Biotech GmbH, die ich heute hier vertrete, dass wir eingeladen wurden und die Möglichkeit haben, zu dem Beschlussentwurf Stellung zu nehmen.	
	Die Astra Biotech GmbH ist Medizinproduktehersteller für ein DNA-Test-Kit, mit dem man mukoviszidoseursächliche Mutationen testen kann. Daher haben wir die Diskussion um die Aufnahme des Mukoviszidosescreenings ins Neugeborenencreening sehr aufmerksam verfolgt. Wir begrüßen das auch im Allgemeinen und möchten uns auf der Basis der allgemein bekannten Sachlage zu diesem Punkt nicht weiter äußern.	
	Unsere Entwickler haben sich mit dem Punkt DNA-Testung intensiv auseinandergesetzt; das ist auch Inhalt unserer Stellungnahme. Sie bezieht sich vor allem auf das vorgeschlagene Panel an Mutationen. Der G-BA-Beschlussentwurf schlägt vor, Mutationen, die mit einer relativen Häufigkeit von 0,1 Prozent unter den Mukoviszidosemutationen auftreten, als dritten Schritt in diese dreistufige Testung aufzunehmen. Das entspricht im Grunde genommen auch dem Vorschlag des American College of Medical Genetics für das in den USA durchgeführte Carrierscreening.	
	<p>Die Datengrundlage für dieses Mutationspanel, das in den tragenden Gründen zum Beschlussentwurf zu finden ist, ist eine Datenbankabfrage des Deutschen Cystic Fibrosis Registers.</p> <p>Leider konnten wir in den Begründungen zum Beschluss keine weiteren oder detaillierten Fakten zu dieser Datenbank und zu den Kriterien der Auswertung finden. Es gibt allerdings vom Mukoviszidose e. V., der Mitbetreiber dieser Datenbank ist, einen Berichtsband aus dem Jahr 2012, in dem auch diese Datenbankabfrage, die</p>	Diese Stellungnahme wurde bereits in der schriftlichen Äußerung des Ver-

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>dem Beschluss zugrunde liegt, aufgeführt ist. Wir haben festgestellt, dass die sich daraus ergebenden Daten zum Teil stark voneinander abweichen. Das bezieht sich beispielsweise auf die Größe des untersuchten Patientenkollektivs und die sich daraus ergebenden Mutationen:</p> <p>Im Berichtsband findet man eine Angabe von 7 011 Patienten, bei denen der Genotyp bekannt war. Das würde ca. 14 000 Mutationen entsprechen. In der Tabelle im Abschnitt 7 der tragenden Gründe zum Beschlusentwurf ist die Mutationsanzahl mit 9 694 angegeben. Da ist eine relativ große Diskrepanz. Da ich aus der Entwicklung bei uns noch einmal andere Zahlen habe und auch die Literatur recht vielfältige Zahlen angibt, regen wir an, diese Datengrundlage nochmals zu prüfen, wenn möglich auch mit sogenannten expertenbegutachteten Fachartikeln über diese Datenbank hinaus.</p>	<p>bandes der Diagnostica-Industrie e.V. gewürdigt. Daher soll an dieser Stelle auf dieses Dokument verwiesen werden</p>
	<p>Ein Beispiel, wo wir ebenfalls ganz unterschiedliche Daten gefunden haben, sind die Angaben vom ACMG in einer Publikation von 2004. Da wurde das dortige Mutationspanel um die Mutation 1078 eingeschränkt, das ist eine deletion thymidine, weil die in dem dort untersuchten Kollektiv nur mit einer Häufigkeit von 0,03 Prozent vorkommt. Daher wurde auch die dortige Panelgröße von 0,1 Prozent nicht erreicht und die Mutation gestrichen. Das ist unser zentrales Merkmal. Darüber hinaus haben wir noch spezielle Mutationen, die wir gern auf die Häufigkeit getestet sehen würden: Das ist 2184, deletion A, 3905 Insertion T und eine Mutation Y1092X.</p>	
	<p>Bei der Testung sollte man beachten, dass der Umfang eines solchen Testpanels auch dessen Kosten maßgeblich beeinflusst. In der 4. – ergänzten - Fassung des Berichts des GB-A zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose sind die Kosten für einen DNA-Test mit 100 Euro angegeben. Da ist leider nicht weiter aufgeschlüsselt, wie sich diese Kosten zusammensetzen, ob das nur ein Test-Kit selbst ist, ob es Materialkosten, Verbrauchskosten, Personalkosten sind oder auch die Geräteanschaffungen, die für die Durchführung eines solchen Tests nötig werden. Da erhebt sich die Frage, ob man dazu genauere Daten erhalten könnte.</p>	
<p><b>GKV-Spitzenverband:</b></p> <p><i>In der Anhörung kam die Kritik, dass es Mutationen gibt, für die man derzeit über keinen Kit verfügt. Es ging ja darum, dass wir bestimmte Mutationen, die nicht disease-causing sind, heraushaben wollen.</i></p> <p><i>Wie lange würde es dauern, bis man ein Kit mit den jetzt von uns vorgegebenen Mutationen verfügbar hätte?</i></p>		

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
<b>Dr. Rottwinkel</b>	Das kann ich schwer beurteilen, weil ich nicht aus der Entwicklung bei uns komme. Ich bin Produktspezialist, unter anderem auch für dieses Testkit. Unser Testkit umfasst aktuell 25 Mutationen. Die decken sich allerdings nicht mit dem vorgeschlagenen Panel. In unserem Fall ist sicherlich von einem Zeithorizont von Jahren auszugehen. Vor Ablauf eines Jahres wird das für unsere Entwicklung nicht umsetzbar sein; so entnehme ich es Gesprächen mit unseren Entwicklern.	
<b>Frau Dr. Hammermann (DGP)</b>	Den habe ich am besten gefunden. – Ich möchte mich kurz vorstellen: Ich bin Kinderärztin und komme aus der Uni-Kinderklinik in Dresden, leite dort das Mukoviszidose-Zentrum und vertrete heute hier die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie.	
	Wir führen das Neugeborenencreening in Dresden schon seit 18 Jahren durch, mit IRT, DNA und in den letzten sechs Jahren auch mit dem IRT-PAP, haben also schon eine gewisse Erfahrung auch bei der Durchführung und der Aufklärung.	
	Gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie möchten wir folgende Punkte noch einmal anmerken: Es geht zum einen um die Aufklärung und Einwilligung, die an bestimmten Punkten für Eltern sehr kompliziert zu verstehen zu sein scheint, wo man Änderungen vornehmen könnte, um das für alle Eltern verständlicher zu machen.	
	Zum anderen besteht unsererseits die Sorge, dass, wenn man zwei einzelne Aufklärungen macht, das für die Eltern verwirrend ist und auch zu Komplikationen führt, die nicht da wären, wenn man eine gemeinsame Aufklärung für alle Screeningkrankungen machte.	
	Folgenden Punkt erachten wir als besonders wichtig: Dass in diesem ersten Entwurf ein Grenzwert für PAP angegeben ist, ist ganz schwierig, weil sich Methoden vom wissenschaftlichen Standpunkt aus im Lauf der Zeit grundsätzlich ändern können, Grenzwerte sich dementsprechend ändern können. Daher sollte man das hier so formulieren, dass der Grenzwert nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft gelegt wird, man also keine festen Daten angeben sollte.	Die Änderung der statischen Grenzwertangabe in einen Perzentilenwert wurde aufgrund der Datenlage aus einem Labor in Dresden im Beschlussentwurf und den Tragenden Gründen vorgenommen.

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>Vom Eingang der Screeningprobe im Labor bis zur Mitteilung an die Eltern durch das Labor sollten 14 Tage und nicht mehr Zeit vor dem Hintergrund vergehen, dass das Screening ja nicht immer gleich am Anfang abgenommen wird, sondern zeitweise auch mit einer Verzögerung und wir den Benefit des Screenings nur haben, wenn auch innerhalb der ersten sechs Wochen eine Vorstellung und Diagnosestellung erfolgt. Damit das für alle Kinder gegeben ist, sollten hier 14 Tage eingehalten werden.</p>	
	<p>Der Verständlichkeit halber sollte für Eltern und Kollegen noch einmal klar gemacht werden, dass diese 4-Wochen-Frist zur Abnahme des Screenings nur für das Mukoviszidosescreening gilt und nicht für andere Screeningerkrankungen.</p>	<p>Dem Vorschlag wurde entsprochen und in der Elterninformation im Punkt 4 die Klarstellung ergänzt.</p>
	<p>Es sollte hier auch klar gemacht werden, dass es um 4 Wochen geht und nicht um die U3, was mir in dem Entwurf etwas missverständlich erscheint, weil die U3 von der 4. bis 6. Lebenswoche durchgeführt werden kann und dann der Zeitpunkt für die Screeningabnahme zu spät läge.</p>	<p>Diese Klarstellung wurde im Beschlussentwurf umgesetzt</p>
	<p>Wünschenswert wäre wegen dieses doch etwas komplizierten, teilweise zweizeitigen Abnahmeverfahrens, dass das Mukoviszidosescreening in dem gelben Untersuchungsheft extra dokumentiert wird, damit für den Kinderarzt klar ist: Ist es nach der Geburt abgenommen worden oder nicht? Dort steht jetzt nur „Neugeborenenenscreening erfolgt“. Ziel wäre, dass man das noch extra hat.</p>	<p>Das wird in den Beratungen zur Dokumentation berücksichtigt werden, die sich an die inhaltliche Ausgestaltung anschließen wird.</p>
	<p>Für uns ist Folgendes ein Diskussionspunkt: Im Augenblick ist vorgesehen, dass bei einem Teil der Kinder eine zweite Blutabnahme erfolgen muss, um das Screening durchzuführen. Bei Kindern, bei denen die Geburt primär durch die Hebamme begleitet wurde - was wir für als nicht im Sinne der Kinder erachten –, könnte es dazu kommen, dass das Screening von einem Teil der Familien abgelehnt wird. Wir halten es für sinnvoller, zwar die Aufklärung zu machen, aber dann die Probe, die bereits im Labor vorhanden und zu diesem Zeitpunkt auch noch dort ist, dann auch zu nutzen.</p>	

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>Über das Mutationskit wurde schon gesprochen. Ich muss sicherlich nicht wiederholen, dass wir entweder ein neues Kit brauchen, in dem wirklich nur diese Mutationen vorhanden sind, auf die wir untersuchen, oder aber geklärt werden muss, dass dann mit denen, die es gibt – es gibt schon welche, in dem alle diese Mutationen vorhanden sind -, gearbeitet wird oder mit den Mehrmutationen, die dort entsprechend mitbestimmt werden, oder wie das gehandhabt werden sollte.</p>	<p>Gemäß § 9 Absatz 2 GenDG ist die Aufklärung für den Zweck der genetischen Untersuchung klar geregelt. Die Inhalte der Aufklärung müssen den in der Richtlinie geregelten Inhalten entsprechen. Demzufolge muss die Mitteilung des Ergebnisses der inhaltlichen Aufklärung entsprechen.</p>
	<p>Der wichtigste Punkt zum Schluss: das Tracking und die Evaluation. Für uns ist bei diesem sehr neuen und auch sehr anderen Screening im Vergleich zu dem, was bis jetzt gelaufen ist, sehr wichtig, dass vorher festgelegt wird, wie das Tracking erfolgen soll.</p>	<p>Diese Stellungnahmen wurden bereits in der schriftlichen Äußerung (DGP) gewürdigt. Daher soll an dieser Stelle auf dieses Dokument verwiesen werden.</p>
	<p>Ebenfalls wichtig ist, dass auch eine zusätzliche, vielleicht extern gesammelte Evaluation des Programms erfolgt, um zu sehen, wie gut es funktioniert und wo Punkte sind, an denen wir im Lauf der Zeit arbeiten müssten, um dieses Programm möglichst allen zugänglich und für alle verständlich zu machen und es funktionell und erfolgreich zu gestalten.</p>	
<p><b>GKV:</b></p> <p><i>Sie führen das Screening schon durch, Sie klären auch auf. Haben Sie auch über DNA-Analysen aufgeklärt? Wissen Sie, ob es da Unterschiede gibt, wenn man PAP oder DNA macht? Das wurde von Ihren Vorrednern thematisiert.</i></p>		
<p><b>Frau Dr. Hammermann</b></p>	<p>Das Screening ist laut Gesetzeslage grundsätzlich ein genetisches Screening, auch wenn ich keine DNA bestimme. Es geht um eine genetische Erkrankung, und dementsprechend muss ich die Eltern auch auf diese Erkrankung hin aufklären, auch wenn ich keine DNA-Untersuchung mache. Das heißt, unsere Aufklärung ist dieselbe geblieben von dem Zeitpunkt an, wo wir vom IRT-DNA-Protokoll zum IRT-PAP-Protokoll wechselten, weil wir grundsätzlich eine genetische Erkrankung untersuchen und wissen, dass da durchaus – das ist auch nachlesbar – der Anteil von Heterozygoten bei den Menschen höher ist, die ein erhöhtes IRT haben.</p> <p>Wir klären also grundsätzlich auf, dass es sich um eine genetische Erkrankung handelt, und ich denke, das ändert sich nicht dadurch, ob jetzt Mutationen bestimmt werden oder nicht.</p>	

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
<p><b>GKV:</b></p> <p><i>Eine Nachfrage: Hat sich dadurch die Akzeptanz vonseiten der Eltern irgendwie verändert?</i></p>		
<p><b>Frau Dr. Hammermann</b></p>	<p>Überhaupt nicht.</p>	
<p><b>Patientenvertretung:</b></p>		
<p><i>Frau Hammermann, dieselbe Frage an Sie, die ich eben an Herrn Hoffmann zu den PAP-Grenzwerten gerichtet habe: Würden Sie sagen, man kann in der Richtlinie einen Perzentilwert angeben? Oder würden Sie es offener formulieren, um es dem Stand der Wissenschaft entsprechend zu gestalten?</i></p>		
<p><b>Frau Dr. Hammermann</b></p>	<p>Ich würde es zum jetzigen Zeitpunkt noch offener darstellen. Ich denke, wir können im Augenblick einen Perzentilwert angeben, da wir gute Daten und auch eine ausreichende Menge an Daten aus den Screeningprogrammen aus Deutschland, aber auch aus den anderen europäischen Ländern, den Niederlanden zum Beispiel, haben.</p> <p>Aber für den weiteren Verlauf und auch, um die ganze deutsche Bevölkerung zu screenen, sollten wir das noch offener gestalten, um zu sehen, wie wir das im Verlauf dann am besten darstellen können.</p>	
<p><b>KBV:</b></p>		
<p><i>Ich muss noch einmal nachfragen: Ihre Vorredner, die Sie leider nicht hören konnten, weil Sie verspätet gekommen sind, hatten, wenn ich richtig verstanden habe, dafür plädiert, eine zweistufige Aufklärung IRT-PAP zunächst bei allen Eltern durchzuführen und da mehr auf die biochemische Analysemethode einzugehen und nur bei jedem 800. Elternpaar, deren Kind betroffen sein könnte, dann diese genetische Aufklärung zu machen.</i></p> <p><i>Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, haben Sie gesagt: Macht nicht so einen großen Unterschied, kann man doch alles für alle immer machen. – Oder habe ich einen von beiden nicht richtig verstanden?</i></p>		
<p><b>Frau Dr. Hammermann</b></p>	<p>Meine persönliche Ansicht und Erfahrung ist, dass der Unterschied eigentlich nicht so groß ist, denn ich kläre auf eine genetische Erkrankung auf, und die Untersuchungsmethode, die ich benutze, um diese Erkrankung zu detektieren, ist nicht das, was für die Eltern, die aufgeklärt werden, im Vordergrund steht. Selbst, wenn ich nur auf IRT-PAP aufkläre, wissen die Eltern, dass es sich um eine genetische Erkrankung handelt, und kennen auch die Tatsache, dass Genveränderungen da sein können, und fragen auch entsprechend nach.</p>	

SNer	Wortbeitrag	Würdigung
	<p>Ich denke, man sollte die Aufklärung lieber einzeitig machen. Wenn das für die anderen Gesellschaften oder die, die nicht so in dem Thema stehen, ein Problem ist, ist es auch keine Hürde, zu sagen, man macht erst IRT-PAP und in einem zweiten Schritt - bei den wenigen, die übrig bleiben - die genetische Aufklärung. Aber ich denke, das ist auch einzeitig gut möglich.</p>	
<p><b>Prof. Dr. med. Rolf Maietr</b></p>	<p>Da das ein ganz wichtiger Punkt ist, möchte ich gern noch etwas dazu sagen: Ich habe in meiner Tätigkeit als Kinderarzt Eltern erlebt, die ausdrücklich gesagt haben: Wir sind damit einverstanden, dass bei unserem Kind biochemische Untersuchungen durchgeführt werden, aber wir wollen keine Mutationsanalysen und keine Genanalysen haben. – Es gibt im Alltag mit den Eltern tatsächlich eine Gruppe von Eltern, die da sehr genau zwischen biochemischen und Mutationsanalysen unterscheiden. Meine Sorge ist eben, dass wir die Kinder dieser Eltern dann für das gesamte Screening verlieren, wenn wir in der ersten Stufe gleich die genetische Mutationsanalyse durchführen. Deshalb unser Plädoyer für ein mehrstufiges Testverfahren.</p>	
<p><b>Prof. Dr. Rainer Rossi</b></p>	<p>Inhaltlich habe ich keine neuen Aspekte, möchte aber für meine geburtsmedizinischen Kollegen noch einmal deutlich betonen: Die 400 Kliniken, die keinen Kinderarzt dabei haben – isolierte geburtsmedizinische Einrichtungen –, betreuen ungefähr 35 Prozent der deutschen Neugeborenen. Da gibt es keinen Kinderarzt, der das differenziert erklären kann. Die Gynäkologen sehen sich zu Recht außerstande. Da gibt es keine gute Aufklärungsmöglichkeit, und deshalb sind wir unbedingt für diese Trennung und die 1:800-Information.</p>	



**Bericht zum Neugeborenen-  
screening auf Mukoviszidose**  
- 4. ergänzte Fassung -

Auftrag von: AG Kinderrichtlinien

bearbeitet von: Fachberatung Medizin

Datum: **08.05.2013**

## **Inhaltsverzeichnis**

1.	Kurzzusammenfassung .....	4
2.	Abbildungsverzeichnis .....	8
3.	Tabellenverzeichnis .....	8
4.	Abkürzungsverzeichnis .....	10
5.	Hintergrund .....	12
6.	Einleitung .....	13
6.1	Allgemeine Informationen zum Krankheitsbild Mukoviszidose .....	13
6.2	Epidemiologie und Genetik .....	13
6.3	Symptome .....	14
6.4	Diagnose .....	15
6.5	Therapie .....	16
6.6	Screening auf Mukoviszidose .....	16
6.7	Literaturverzeichnis für Einleitung .....	17
7.	Methodik .....	18
7.1	Fragestellung .....	18
7.2	Konkretisierung der Fragestellungen .....	18
7.3	Literaturrecherche .....	19
7.3.1	Ziele der Literaturrecherche .....	19
7.3.2	Recherchestrategie .....	19
7.3.3	Handsuche .....	20
7.3.4	Stellungnahmen .....	20
7.3.5	Literatúrauswahl .....	20
7.4	Patientenrelevante Endpunkte .....	21
7.5	Recherche nach systematischen Reviews und HTA-Berichten .....	22
7.6	Auswertung .....	23

7.6.1	Primärliteratur .....	23
7.6.2	Sekundärliteratur .....	23
8.	Ergebnisse.....	24
8.1	Ergebnisse der Literaturrecherche .....	24
8.2	Ergebnisse der Primärstudien zum Nutzen eines Neugeborenen Screenings auf Mukoviszidose .....	29
8.2.1	Darstellung der relevanten Studien .....	32
8.2.2	Darstellung der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte .....	42
8.3	Auswertung von Studien zur diagnostischen Genauigkeit von Screeningtests auf Cystische Fibrose .....	47
8.3.1	Hintergrund zu Testverfahren .....	47
8.3.2	Studienpool.....	48
8.4	Ergebnisse der Informationssynthesen.....	57
8.4.1	Systematische Reviews und Health Technology Assessments.....	57
8.4.2	Systematische Reviews.....	57
8.4.3	HTA-Berichte .....	59
8.4.4	Zusammenfassendes Fazit aus den systematischen Reviews und HTA-Berichten .....	62
8.5	Ergebnisse der ergänzenden Fragestellungen.....	62
8.5.1	Auswirkungen des Ernährungszustandes als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens .....	62
8.5.2	Potentieller Schaden des CF-Screenings anhand der in dem Bericht zum Neugeborenen Screening ausgewerteten Studien.....	81
8.5.3	Modellierung der diagnostischen und finanziellen Auswirkungen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose .....	88
8.5.4	Ergänzende Auswertung von Erkenntnissen zu IRT-PAP-Screening-Strategien .....	99
9.	Darstellung der Stellungnahmen .....	105
9.1	Fragenkatalog.....	105
9.2	Eingegangene Stellungnahmen.....	107
9.3	Zusammenfassende Synopse der Stellungnahmen .....	108
9.4	Zusammenfassung Stellungnahmen .....	112
10.	Zusammenfassung .....	113

Abteilung Fachberatung Medizin

11.	Literaturverzeichnis Teil A .....	115
12.	Literaturverzeichnis Teil B .....	124
13.	Anhang A: Recherchestrategie .....	158
14.	Anhang B: Datenextraktionsbögen Fragestellung 1 - Nutzen .....	161
14.1	RCTs .....	161
14.2	Prospektiv vergleichende Kohortenstudien.....	185
14.3	Retrospektiv vergleichende Kohortenstudien .....	196
14.4	Registerstudien.....	212
15.	Anhang C: Datenextraktionen Fragestellung 2 – Diagnostik .....	239
16.	Gesamtliteraturliste.....	326

## 1. Kurzzusammenfassung

### Hintergrund

Im Rahmen der Überarbeitung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“) wurde die Abteilung Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mit einer systematischen Recherche und Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage zum Nutzen eines Neugeborenen Screenings auf Mukoviszidose beauftragt.

### Methodik

Es wurde ein systematisches Review der wissenschaftlichen Literatur zu folgenden Fragestellungen erstellt, die im Einvernehmen mit der AG Kinderrichtlinie konkretisiert wurden:

1. Haben Kinder, deren Mukoviszidose im Rahmen eines Neugeborenen Screenings in den ersten Wochen nach der Geburt diagnostiziert wurde, Vorteile im Hinblick auf ihre körperliche und geistige Entwicklung, ihren Gesundheitszustand und ihre Überlebenschancen im Vergleich zu Kindern, deren Mukoviszidose aufgrund von klinischen Symptomen außerhalb eines Neugeborenen Screenings diagnostiziert wurde?
2. Wie gut ist die diagnostische Genauigkeit unterschiedlicher Screeningtest-Kombinationen im Vergleich?

Ergänzend zu diesen Fragestellungen wurden im Verlauf der Beratungen weitere Einzelaspekte bearbeitet:

- Auswirkungen des Ernährungszustandes als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens.
- Potentieller Schaden des CF-Screenings anhand der in dem Bericht zum Neugeborenen Screening ausgewerteten Studien.
- Modellierung der diagnostischen und finanziellen Auswirkungen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose.
- Synopse von Screeningstrategien, die auf der Testkombination IRT-PAP basieren sowie Aktualisierung der Modellierung.

Die Methodik und die Ergebnisse dieser Stellungnahmen werden in separaten Kapiteln berichtet.

### Ergebnisse

Die Literaturrecherche nach relevanten Primärstudien wurde am 17.3.2008 durchgeführt, eine Update-Recherche erfolgte am 19.1.2009. Zur Auswertung gelangten 7 kontrollierte Studien in 37 Publikationen zur Fragestellung 1 sowie 17 Studien zur Fragestellung 2. Zusätzlich wurden Registerstudien aus drei Ländern, 3 systematische Reviews, 5 HTA-Berichte und 5 Stellungnahmen ausgewertet. Weitere systematische Recherchen und Auswertungen wurden im Zusammenhang mit der Stellungnahme zu den Auswirkungen des Ernährungszustands (20 Publikationen) sowie zur Screeningstrategie IRT-PAP (7 weitere Publikationen) durchgeführt.

### **Ergebnisse zum Nutzen eines Neugeborenen Screenings (Fragestellung 1):**

Die 7 maßgeblichen Studien gliederten sich in 2 Studien der Evidenzstufe I, 1 Studie der Evidenzstufe II und 4 Studien der Evidenzstufe III, mit einer Beobachtungsdauer von max. 16 Jahren.

Bezogen auf patientenrelevante Endpunkte ergab die Auswertung der Studien die folgenden Ergebnisse:

- Es kann keine belastbare Aussage darüber, ob ein Neugeborenen Screening auf Mukoviszidose die Mortalität beeinflusst, abgeleitet werden.
- In vier der fünf Studien, die die körperliche Entwicklung untersuchten, zeigten sich Vorteile in der körperlichen Entwicklung, allerdings waren die Endpunkte nicht einheitlich definiert und zum Teil war die klinische Relevanz unklar. Der Unterschied in den Variablen der körperlichen Entwicklung zugunsten der Screeninggruppe kann als Hinweis auf einen Nutzen des Screenings in diesem Bereich gewertet werden.
- Bezogen auf Lungenfunktion lässt sich keine abschließende Aussage darüber machen, ob ein Neugeborenen Screening auf Mukoviszidose einen positiven Effekt hat.

### **Ergebnisse zu diagnostischen Tests auf Mukoviszidose im Rahmen eines Neugeborenen Screenings (Fragestellung 2):**

IRT alleine erweist sich in den Studien als nicht ausreichend sensitiv, außerdem produziert die Teststrategie „IRT alleine“ zu viele falschpositive Befunde, die Anzahl der erforderlichen Schweißtests ist hoch. Die Kombination mit einem weiteren Test (zweiter IRT, DNA-Mutationsanalyse) erhöht die Sensitivität und den PPV deutlich. Je nach Ausgestaltung der nachfolgenden Tests (zweite Screeningstufe, *failsafe*-Verfahren) kann die Zahl der erforderlichen confirmatorischen Schweißtests reduziert bzw. die Balance zwischen Sensitivität und confirmatorischen Untersuchungen optimiert werden. DNA-Mutationsanalysen führen zur zusätzlichen Identifikation von gesunden Heterozygoten (ca. 2 bis 10 pro entdecktem CF-Fall), so dass zusätzlicher humangenetischer Beratungs- bzw. Regelungsbedarf entsteht. Die mit dem Screeningprogramm verbundene Intention der Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts kann bei Einhaltung des Screeningprotokolls erreicht werden.

### **Ergebnisse der ergänzenden Fragestellungen**

*Auswirkungen des Ernährungszustandes als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens*

Es ergibt sich ein Hinweis für eine reduzierte Mortalität durch Screening. Hierbei handelt es sich um eine indirekte Verknüpfung von Studienergebnissen. Ein kausaler Nachweis lässt sich auf der Basis der vorhandenen Evidenz nicht zeigen.

*Potentieller Schaden des CF-Screenings anhand der in dem Bericht zum Neugeborenen Screening ausgewerteten Studien*

Eindeutige Belege für einen Schaden des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose finden sich nicht. Allerdings lassen sich Ansatzpunkte finden, die bei der Implementation eines Screeningprogramms zu beachten sind.

*Modellierung der diagnostischen und finanziellen Auswirkungen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose*

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die simulierten Screening-Strategien einen vergleichbaren diagnostischen Ertrag aufweisen. Es ergeben sich Hinweise auf eine leicht höhere Sensitivität der Strategie 3 (IRT-DNA mit failsafe, ohne 2. IRT-Test), die auf das Fehlen des 2. IRT-Tests zurückzuführen sind. Ebenso ist in diesem Fall tendenziell mit einer besseren Eltern-Compliance und einem geringeren administrativen Aufwand bezüglich der zusätzlich erforderlichen Tests zu rechnen. Die Strategie 3 weist eine kürzere Diagnosedauer bei leicht geringerer Gesamtanzahl Screeningbedingter Besuche auf. Bei vermiedenen Fällen der extrem niedrigen Körpergröße / des Körpergewichts ergibt sich keine Differenz zwischen den simulierten Strategien.

Die Kosten aller drei Strategien sind vergleichbar. Dies gilt sowohl für die jährlichen Screeningbedingten Aufwendungen als auch für Gesamtkosten nach 3 Jahren. Unter getroffenen Annahmen ist von einem neutralen Gesamteffekt bezüglich des Budget Impacts auszugehen.

Die univariaten Sensitivitätsanalysen zeigen einen erwartungsgemäß starken Einfluss der Stückkosten für den 1. IRT-Test, da dieser in allen Strategien für die gesamte Screening-Kohorte der Neugeborenen in Deutschland durchgeführt wird. Hierbei sind die potenziell kostenmindernden Auswirkungen eines nationalen Screenings auf die Stückkosten aller Tests entsprechend zu berücksichtigen. Hinsichtlich der komparativen Betrachtung der simulierten Strategien, zeigen die univariaten Sensitivitätsanalysen robuste Ergebnisse.

Die Modellierung berücksichtigt nicht die Auswirkungen einer durch das Screening notwendigen Carrier-Beratung. Die Anzahl der erfassten Carrier liegt für alle Strategien bei etwa 360 Fällen. Hierbei ist nicht von relevanten administrativen oder finanziellen Auswirkungen auszugehen.

Die Alternative einer IRT-PAP-Strategie wurde im Rahmen der Anpassung der Modellierung berücksichtigt. Demnach ist bei einer geschätzten Sensitivität von 95% der Anteil der falsch-negativen Befunde möglicher Weise etwas höher als bei IRT-DNA-Strategien. Die Anzahl der screeningbedingten Besuche bzw. Einbestellungen ist um rund zwei Drittel geringer, ebenfalls die Anzahl der erforderlichen DNA- und Schweißtests. Die Gesamtkosten könnten ebenfalls um rund 25% niedriger ausfallen als bei den drei IRT-DNA-Strategien.

*Ergänzende Auswertung von Erkenntnissen zu IRT-PAP-Screening-Strategien*

Die Synopse zu IRT-PAP-Strategien enthält Erkenntnisse aus 5 Studien in vier Ländern. Die Screeningstrategien sind heterogen aufgebaut und daher schwer zu vergleichen. Eine abschließende Bewertung für das vom G-BA favorisierte Modell wurde

Abteilung Fachberatung Medizin

aufgrund noch fehlender Langzeitdaten (insbesondere zu falsch-negativen Befunden) nicht vorgenommen.



## 2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Inzidenz der Cystischen Fibrose .....	14
Abbildung 2:	Exemplarische Darstellung des Verlaufs der Literaturrecherche und der Trefferzahl in der Datenbank PubMed.....	20
Abbildung 3:	Darstellung der maßgeblichen patientenrelevanten Endpunkte .....	22
Abbildung 4:	Ablaufdiagramm der Literaturrecherche mit Anzahl der relevanten Dokumente .....	28
Abbildung 5:	Aufbau der Wisconsin-Studie zum Screening auf Mukoviszidose .....	32
Abbildung 6:	Patientenfluss in der Wisconsin-Studie .....	33
Abbildung 7:	Ergebnisse der Wisconsin-Studie für den Endpunkt körperliche Entwicklung .....	34
Abbildung 8:	Ergebnisse der Wisconsin-Studie für den Endpunkt Lungenfunktion/Wisconsin-Röntgenscore .....	35
Abbildung 9:	Ergebnisse der Wisconsin-Studie für den Endpunkt Erstinfektion mit <i>P. aeruginosa</i> .....	36
Abbildung 10:	Kohortenstudien und die von ihnen untersuchten Teilfragestellungen .....	80
Abbildung 11:	Querschnittsstudien, die den Zusammenhang von Ernährung, Lungenfunktion und Mortalität untersuchen. ....	80
Abbildung 12:	Registerdatenauswertungen, die jeweils retrospektiv den Zusammenhang von Überleben bzw. Ernährung und Lungenfunktion untersuchten .....	81
Abbildung 13:	Screening-Strategie 1 (IRT-DNA-IRT (für DNA+/-) mit failsafe) .....	89
Abbildung 14:	Screening-Strategie 2 (IRT-DNA-IRT (für DNA+) mit failsafe).....	90
Abbildung 15:	Screening-Strategie 3 (IRT-DNA mit failsafe (ohne 2. IRT-Test)).....	91
Abbildung 16:	Diagnostischer Ertrag.....	95
Abbildung 17:	Inkrementelle Gesamtkosten.....	96
Abbildung 18:	Modellstruktur für die Screening-Strategie 4 .....	97

## 3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht der Studien zur Nutzenbewertung (Fragestellung 1) .....	25
Tabelle 2:	Übersichtsdarstellung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien .....	29
Tabelle 3:	Details der 4 Todesfälle in der Kontrollgruppe der Wales-Studie.....	39
Tabelle 4:	Alter bei Diagnose .....	42
Tabelle 5:	Endpunkt Mortalität.....	43
Tabelle 6:	Endpunkt körperliche Entwicklung.....	44
Tabelle 7:	Endpunkt Lungenfunktion .....	45
Tabelle 8:	Endpunkt Krankenhausbehandlung.....	46
Tabelle 9:	Übersicht der Studien zur diagnostischen Genauigkeit .....	48
Tabelle 10:	Übersicht der Studien nach der jeweils untersuchten Teststrategie ....	48
Tabelle 11:	Tabellarische Darstellung der Ergebnisse zur diagnostischen Genauigkeit nach Teststrategie .....	49
Tabelle 12:	Übersicht über die identifizierten HTA-Berichte.....	59

Tabelle 13:	Übersicht über die ausgewerteten Studien [chronologisch].....	63
Tabelle 14:	Ergebnisse der ausgewerteten Studien.....	64
Tabelle 15:	Aussagekraft und Limitationen der ausgewerteten Studien.....	79
Tabelle 16:	Übersicht über die ausgewerteten Publikationen .....	82
Tabelle 17:	Aussagen zum Schaden des Neugeborenen Screenings auf Cystische Fibrose .....	83
Tabelle 18:	Verwendete Modellparameter .....	92
Tabelle 19:	Ergebnisse der Strategie 1 .....	94
Tabelle 20:	Ergebnisse der Strategie 2 .....	94
Tabelle 21:	Ergebnisse der Strategie 3 .....	94
Tabelle 22:	Parameter für das IRT-PAP-Modell .....	97
Tabelle 23:	Ergebnisse für die IRT-PAP-Strategie .....	97
Tabelle 24:	Screeningprogramme mit PAP-Test in Kombination mit IRT <sup>§</sup> .....	100
Tabelle 25:	Chronologische Übersicht über die eingereichten Stellungnahmen zum Thema „Screening auf Cystische Fibrose (Mukoviszidose)“ .....	107
Tabelle 26:	Zusammenfassende Synopse der Antworten der Stellungnehmenden.....	108
Tabelle 27:	Offenlegung von Interessen .....	112

#### 4. Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
BVDH	Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V.
CF	Cystische Fibrose
CF-Kinder	an Cystischer Fibrose erkrankte Kinder
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembran Regulator
CI	Konfidenzintervall
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EIA	Enzymimmunoessay
EMBASE	Excerpta Medica Database
FEV <sub>1</sub>	forced expiratory volume in 1 second - forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FVC	forced expiratory vital capacity – forcierte expiratorische Vitalkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V.
G-I-N	Guidelines International Network
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
HTA	Health Technology Assessment
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IRT	Immunreaktives Trypsin
IV	intravenös
LMU	Klinikum der LMU Universität München
max.	maximal
MeSH	Medical Subject Headings
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
MI	Mekoniumileus
N	Anzahl
NGC	National Guidelines Clearinghouse
NPW	negativ prädiktiver Wert
p	p-Wert
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PAP	Pankreas-assoziiertes Protein
pos.	positiv
PPV	positiver Vorhersagewert
PPW	positiv prädiktiver Wert

RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
Roche	Roche Pharma AG
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylokokkus aureus</i>
SD	Standardabweichung
Se	Sensitivität
Sp	Spezifität
sig	signifikant
s.u.	siehe unten
Trip-Database	Turning Research into Practice - Database
UK	United Kingdom / Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
vgl.	vergleiche
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## **5. Hintergrund**

Im Rahmen der Überarbeitung der „Kinder-Richtlinien“ (Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres) berät die zuständige Arbeitsgruppe des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), ob ein Screening auf Mukoviszidose eingeführt werden soll. Die Arbeitsgruppe hat am 26. März 2008 die Abteilung Fachberatung Medizin des G-BA mit einer systematischen Recherche und Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage beauftragt. In die Bewertung wurden die eingegangenen Stellungnahmen mehrerer Fachverbände und Institutionen einbezogen.

## 6. Einleitung

### 6.1 Allgemeine Informationen zum Krankheitsbild Mukoviszidose

Die Mukoviszidose (Synonyme: Zystische Fibrose, Cystische Fibrose) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung der exokrinen Drüsen, die vor allem die weiße (kaukasische) Bevölkerung betrifft.

Durch einen Gendefekt am langen Arm des Chromosoms 7 im sogenannten CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembran Regulator) kommt es zur Fehlfunktion eines Proteins, das die Funktion eines Chloridkanals hat.

Eine autosomal-rezessive Erkrankung wie die Mukoviszidose tritt dann auf, wenn sich auf jeweils beiden vererbten Chromosomen die gleiche Veränderung (Mutation) in einem bestimmten Gen findet. Der Betroffene erbt von beiden Elternteilen je ein mutiertes Gen. Dabei kann es sich um die gleiche Mutation oder verschiedene Mutationen handeln. Die Eltern müssen dabei nicht erkrankt sein.

Wenn ein Mensch nur auf einem der beiden Chromosomen eine Mutation aufweist, entwickelt er keine Krankheitssymptome, kann diese Mutation jedoch weitervererben. Man bezeichnet diese Menschen als „Carrier“ (Überträger).

Der Proteindefekt bei der Mukoviszidose betrifft vor allem die Epithelzellen des gesamten Atemtraktes, die Zellen des Pankreasgangsystems, die Darmepithelzellen, die Zellen des Gallengangsystems und die Epithelzellen der Samenleiter (Vasa deferens). Durch den vermehrten Einstrom von Natrium-Ionen in die Epithelzelle wird den oberflächlich gelegenen Sekreten Wasser entzogen. Dadurch entstehen zähflüssige Sekrete, die in den betroffenen Organen zu unterschiedlichen Funktionsstörungen führen.

### 6.2 Epidemiologie und Genetik

Die Erkrankungsquote in einem Land ist abhängig von der ethnischen Zusammensetzung in der jeweiligen Bevölkerung (vgl. Abbildung 1: Inzidenz der Cystischen Fibrose). Bei Neugeborenen der kaukasischen Rasse in Europa ist etwa 1 von 2.000-3.000 Kindern betroffen.

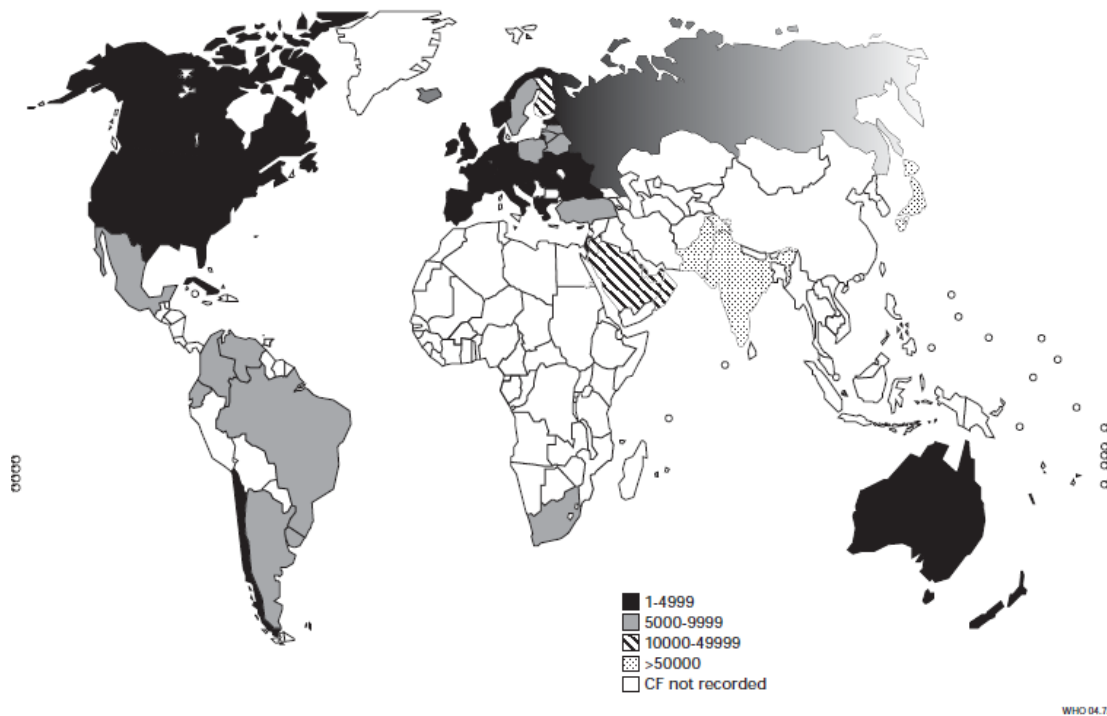


Abbildung 1: Inzidenz der Cystischen Fibrose  
(entnommen aus [http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN\\_WB\\_04.02\\_report](http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN_WB_04.02_report))

Die Inzidenz der Mukoviszidose für Deutschland wird in der Publikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2004 "The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis" mit 1:3.300 angegeben. Bei etwa 700.000 Geburten pro Jahr ist somit in Deutschland mit rund 220 betroffenen Neugeborenen zu rechnen (Zahl der Lebendgeburten - Statistisches Bundesamt).

Weltweit sind bisher 1.600 Mutationen im CFTR-Gen beschrieben (Quelle: Cystic Fibrosis Mutation Database, Stand Januar 2009). Die Verteilung und Häufigkeit der Mutationen sind populationsspezifisch. Die Hauptmutation  $\Delta F508$  wird in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit europaweit bei 22 - 87% der CF-Chromosomen gefunden. Bei dieser Mutation fehlt an Position 508 die Codierung für Phenylalanin. In Zentral-, Nord-, West- und Nordosteuropa tritt  $\Delta F508$  mit einer Frequenz von etwa 70% auf. Daneben existieren fünf bis zehn weitere, relativ häufige Mutationen, die 10-15% ausmachen. Die verbleibenden Mutationen sind heterogen, "privat" oder treten nur bei einer kleinen Anzahl von Betroffenen auf.

In den meisten europäischen Bevölkerungsgruppen können daher mit der Untersuchung von etwa 20 bis 30 CFTR-Mutationen 50 - 90% der mutierten CFTR-Allele erfasst werden.

### 6.3 Symptome

Pulmonale Symptome sind chronischer Husten, Bronchiektasien, häufig wiederkehrende Lungeninfekte und schwere Lungenentzündungen. Die wiederkehrenden In-

fektionen werden initial oft durch *Staphylokokkus aureus* (*S. aureus*) und *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) hervorgerufen, später vor allem durch *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Charakteristisch ist eine frühzeitige Keimbesiedelung der Lunge. Dabei ist eine *Pseudomonas*-Besiedelung oft dauerhaft (persistierende Infektion). Die akuten und chronischen bakteriellen Infektionen führen zu einer zunehmenden Schädigung der Atemwege und des Lungengewebes, die sich durch chronischen Sauerstoffmangel und Atemnot bemerkbar macht. Das Ausmaß der pulmonalen Erkrankung ist der kritische Faktor, der die Lebenserwartung und Lebensqualität bestimmt. Der Verlust der Lungenfunktion ist die häufigste Todesursache.

Im Magen-Darm-Trakt stehen meist die Symptome der exokrinen Pankreasinsuffizienz (Fettstuhl, große Stuhlmengen, Blähungen, Bauchschmerzen, aufgetriebenes Abdomen) im Vordergrund. Die endokrine Funktion des Pankreas ist bei ca. 50% der erwachsenen Patienten gestört, 10 - 15% der Patienten weisen einen manifesten Insulinmangeldiabetes auf (sog. sekundärer Diabetes). Bei etwa 10 - 15% aller erkrankten Kinder tritt kurz nach der Geburt ein Darmverschluss durch einen extrem zähen ersten Stuhl (Mekoniumileus, MI) auf. Zähflüssige Darmsekrete können auch bei älteren Patienten bis hin zu Darmverschlüssen führen. Durch Störungen der Leber- und Gallenwegsfunktion neigen betroffene Erwachsene zu Leberzirrhose und Gallensteinen.

Durch Störung der Sekrete der Geschlechtsorgane besteht bei erkrankten Männern meist Unfruchtbarkeit durch eine Funktionsstörung der Samenleiter, bei meist normaler Spermienbildung.

In der Regel werden die betroffenen Kinder innerhalb des ersten Lebensjahres klinisch auffällig. Die Symptome und deren Schwere sind allerdings abhängig von der zugrunde liegenden Mutation. Menschen mit wenig beeinträchtigenden Mutationen haben häufig nur Bauchspeicheldrüsenprobleme, bei schwerwiegenden Mutationen können alle beschriebenen Symptome auftreten. Ein geringer Anteil der Patienten mit „milden“ Mutationen (<3%) wird erst im Erwachsenenalter diagnostiziert (z.B. bei der Abklärungsdiagnostik bei unfruchtbaren Männern).

#### 6.4 Diagnose

Mit Hilfe verschiedener Methoden kann man die Mukoviszidose zuverlässig diagnostizieren.

**Schweißtest:** Grundlage für die Nachweisdiagnostik ist der bei Mukoviszidose gestörte Salztransport der Zellen. Beim Schweißtest wird die Chloridkonzentration im Schweiß nach Stimulation mit Pilocarpin gemessen. Dabei gelten Chloridwerte über 60 mmol/l im Kindesalter als beweisend. Der Test sollte vor endgültiger Diagnose wiederholt werden.

**Genetische Testung:** Bei grenzwertigen oder nicht eindeutigen Ergebnissen des Schweißtests können Genotypanalysen die Diagnose sichern. Angesichts der vielen



möglichen Veränderungen werden in der Regel zunächst nur die häufigsten Mutationen berücksichtigt.

**Potentialdifferenzmessung:** Diese Untersuchung kann zum Einsatz kommen, wenn der Schweißtest keine eindeutigen Ergebnisse liefert, die klinische Symptomatik aber auf eine Mukoviszidose hinweist. Die Potentialdifferenz ist bei CF-Patienten deutlich erhöht.

**IRT-Test im Rahmen des Neugeborenencreening:** Eine Untersuchung aller Neugeborenen auf Mukoviszidose ist mit verschiedenen Methoden möglich. Am häufigsten wird ein biochemischer Test auf immunreaktives Trypsin (IRT) eingesetzt. Ein Standard-Screening aller Neugeborenen auf Mukoviszidose wird in Deutschland derzeit nicht durchgeführt.

**Pränatale Diagnostik:** Durch Entnahme von Fruchtwasser oder Chorionzotten können kindliche Zellen mittels Gendiagnostik untersucht werden.

## 6.5 Therapie

Eine kausale (heilende) Therapie liegt nicht vor. Allerdings können Symptome durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert werden, sodass die Lebenserwartung kontinuierlich steigt. Während bis Mitte des 20. Jahrhunderts die meisten Erkrankten bereits im Säuglings- oder frühen Kindesalter starben, liegt der Median der Überlebenswahrscheinlichkeit derzeit bei etwa 36 Jahren (Wissenschaftlicher Beirat „Qualitätssicherung Mukoviszidose“, 2004).

Wesentliche Elemente der Therapie sind das Ausscheiden des Schleims mit Hilfe von Krankengymnastik und Inhalationstherapie, die Vermeidung und Therapie der häufigen Atemwegsinfektionen und die ausreichende Zufuhr von Energie, Enzymen und Vitaminen.

## 6.6 Screening auf Mukoviszidose

Screening bedeutet die Untersuchung einer symptomfreien Bevölkerung auf eine Erkrankung oder einen Risikofaktor für eine Erkrankung mit dem Ziel, die Erkrankung zu verhindern, ihren klinischen Beginn hinauszuzögern, eine Heilung zu ermöglichen oder zumindest ihren Verlauf positiv zu beeinflussen. Für die Erbkrankheit Mukoviszidose gibt es zwei grundsätzliche Screeningansätze (Murray 1999):

Screening auf den homozygoten genetischen Zustand im Sinne einer Früherkennung der Mukoviszidose mit dem Ziel, die Betroffenen frühzeitig zu behandeln und damit den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Gescreent werden in der Regel Neugeborene, seltener wird ein pränatales Screening propagiert.

Aufgrund der großen Variationsbreite in der Ausprägung der CF-Symptomatik ist eine zuverlässige Diagnose anhand der Symptome problematisch. Mit einem Screeningprogramm sollten auch diejenigen Kinder mit CF identifiziert werden, die aufgrund der klinischen Symptome erst später diagnostiziert würden. Hierdurch soll eine im Durchschnitt früher einsetzende Therapie erreicht werden. Im ersten Lebensjahr werden in Deutschland ca. 50 - 55% aller inzidenten CF-Fälle diagnostiziert, das me-

diane Alter liegt nach Angaben des CF-Registers bei Diagnosestellung bei 0,5-1 Jahr (Stern 2008).

Ein Screening auf den heterozygoten genetischen Zustand, ein sogenanntes Carrier-Screening, hat das Ziel, die Familienplanung der Träger der Erbanlagen zu beeinflussen und damit, im Sinne eines Public-Health Konzepts, die Prävalenz der Mukoviszidose in der Bevölkerung zu senken. Gescreent werden entweder Paare mit Kinderwunsch, junge Erwachsene oder auch die gesamte Bevölkerung als Neugeborene.

Die beiden Screeningansätze unterscheiden sich in ihrer ethischen Bedeutung erheblich. Im ersten Fall geht man davon aus, dass die im Screening diagnostizierten Personen direkt von der anschließenden Therapie profitieren. Im zweiten Fall profitieren möglicherweise spätere Generationen, aber nur deswegen, weil die Zeugung oder Geburt erkrankter Kinder verhindert wird.

In Deutschland steht ein Carrier-Screening derzeit nicht zur Debatte. Die hier dargestellte Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf ein Neugeborenencreening auf den homozygoten Zustand mit derselben oder unterschiedlichen CF-Mutationen. Im Screening diagnostiziert werden sollen Kinder, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in ihren ersten Lebensjahren Symptome einer Mukoviszidose entwickeln werden.

## 6.7 Literaturverzeichnis für Einleitung

AWMF Leitlinie Molekulargenetische Diagnostik der Cystischen Fibrose (Stand 03/2006), Abruf unter <http://leitlinien.net/> am 02.09.2008

Publikation der WHO "The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis", Abruf unter [http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN\\_WB\\_04.02\\_report.pdf](http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN_WB_04.02_report.pdf) am 02.09.2008

Cystic Fibrosis Mutation Database (CFMDB), Abruf unter <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app> am 02.09.2008

Daten des Statistischen Bundesamtes, Abruf unter <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/> am 02.09.2008

Fundstellen zum Projekt „Qualitätssicherung Mukoviszidose“ <http://www.muko.info>, <http://www.zq-aekn.de>

Murray J, Cuckle H, Taylor G, Littlewood J, Hewison J. (1999) [Screening for cystic fibrosis](#). Health Technol Assess.;3(8):i-iv, 1-104.v

## 7. Methodik

### 7.1 Fragestellung

Es wurde ein systematischer Review der wissenschaftlichen Literatur zu folgenden Fragestellungen erstellt:

1. Haben Kinder, deren Mukoviszidose im Rahmen eines Neugeborenen Screenings in den ersten Wochen nach der Geburt diagnostiziert wurde, Vorteile im Hinblick auf ihre körperliche und geistige Entwicklung, ihren Gesundheitszustand und ihre Überlebenschancen im Vergleich zu Kindern, deren Mukoviszidose aufgrund von klinischen Symptomen außerhalb eines Neugeborenen Screenings diagnostiziert wurde?
2. Wie gut ist die diagnostische Genauigkeit unterschiedlicher Screeningtest-Kombinationen im Vergleich?

Ergänzend zu diesen Fragestellungen wurden im Verlauf der Beratungen weitere Einzelaspekte im Rahmen von themenbegleitenden Stellungnahmen bearbeitet:

- Auswirkungen des Ernährungszustandes als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens.
- Potentieller Schaden des CF-Screenings anhand der in dem Bericht zum Neugeborenen Screening ausgewerteten Studien.
- Modellierung der diagnostischen und finanziellen Auswirkungen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose.

Die Methodik und die Ergebnisse dieser Stellungnahmen werden in separaten Kapiteln berichtet.

### 7.2 Konkretisierung der Fragestellungen

Die Fragestellungen beinhalteten folgende Bausteine:

**Population:** Gesamtbevölkerung bzw. alle an Mukoviszidose erkrankte Kinder eines Geburtsjahrgangs; ausgeschlossen sind CF-Kinder mit Mekoniumileus, weil sie bereits direkt nach der Geburt und vor dem Zeitpunkt des Screeningtests erkannt/diagnostiziert werden.

**Methode:** Neugeborenen Screening auf Mukoviszidose, diagnostischer Test Bestimmung des Immunreaktiven Trypsins aus dem Fersenblut in Kombination mit einem zweiten IRT-Test und/oder mit einem genetischen Test auf die am weitesten verbreiteten Mutationen, Abklärungstest zur endgültigen Diagnose ist der Schweißtest.

**Vergleichsmethode:** Kein Screening aller Neugeborenen, Diagnose aufgrund von erhöhtem Risiko durch erkrankte Verwandte oder aufgrund von klinischen Symptomen der Mukoviszidose.

**Zielvariablen:** Mortalität, Morbidität (u.a. körperliche und geistige Entwicklung, Beeinträchtigung der Lungenfunktion), Lebensqualität, Behandlungsintensität

**Studientypen:** Zur Fragestellung 1 - Screeningstudien der Evidenzstufen I, II und III (Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, VerfO) die eine gescreente Population mit einer nichtgescreenten Population hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vergleichen.

Zur Fragestellung 2 - Diagnostische Studien, aus denen sich mindestens Sensitivität und Spezifität eines Screeningtests oder einer Testkombination der oben genannten Testverfahren berechnen lassen.

### **7.3 Literaturrecherche**

#### **7.3.1 Ziele der Literaturrecherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche mit folgenden Zielen durchgeführt:

1. Identifizierung kontrollierter Studien mit eigenen Daten (Evidenzstufe I-III), in denen CF-Kinder einer gescreenten Population hinsichtlich ihres Überlebens, ihrer körperlichen und/oder geistigen Entwicklung oder ihres Gesundheitszustandes bzw. ihrer Lebensqualität mit CF-Kindern einer nichtgescreenten Population verglichen wurden.
2. Identifizierung von Studien zur diagnostischen Genauigkeit von Tests auf CF, die für ein Screening geeignet sind.

Alle identifizierten Literaturdokumente wurden zur weiteren Bearbeitung in die Literaturodatenbank Reference Manager importiert.

#### **7.3.2 Recherchestrategie**

Die Literaturrecherche nach relevanten Primärstudien wurde am 17.3.2008 in folgenden Datenbanken durchgeführt: Medline, EMBASE, Biosis und „Cystic Fibrosis Trials Register“.

Die folgende Abbildung zeigt die Recherchestrategie exemplarisch für die Datenbank PubMed (Medline). Die Recherchestrategien sind detailliert im Anhang A dargestellt.

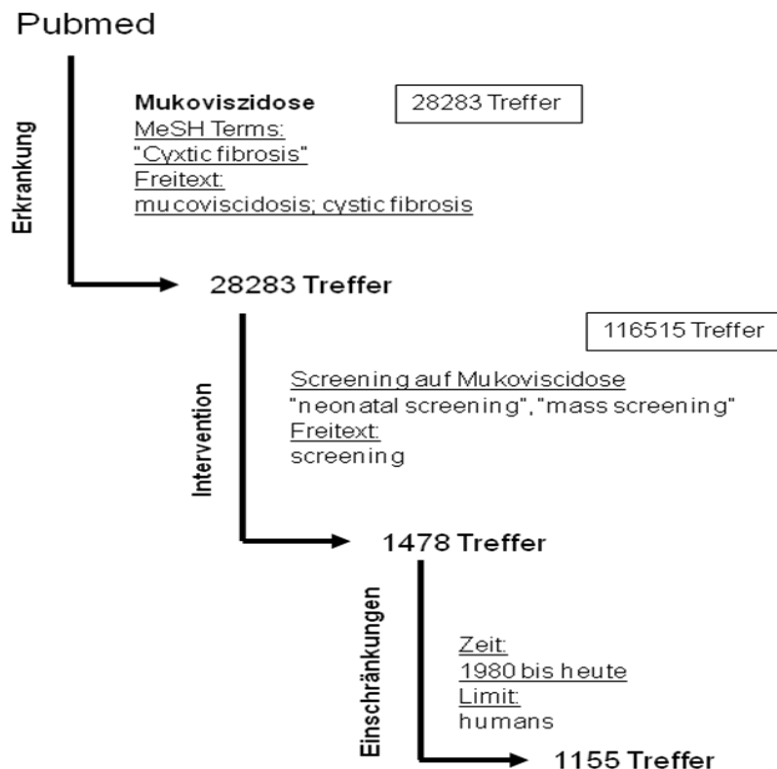


Abbildung 2: Exemplarische Darstellung des Verlaufs der Literaturrecherche und der Trefferzahl in der Datenbank PubMed

Es wurde nach Veröffentlichungen ab 1980 gesucht, weil der IRT-Screeningtest vorher nicht zur Verfügung stand. Eine Update-Recherche wurde am 19.1.2009 durchgeführt und erbrachte 102 zusätzliche Dokumente.

### 7.3.3 Handsuche

Zusätzlich zu den genannten Datenbanken und Institutionen konnten weitere durch eine Handsuche als relevant erkannte Publikationen in die Bewertung einfließen. Hierzu wurden u.a. die Literaturverzeichnisse relevanter Studien bzw. aktueller narrativer und systematischer Reviews gescreent.

### 7.3.4 Stellungnahmen

Die in den Stellungnahmen benannte Literatur ging in die Bewertung ein. Alle angeführten klinischen Studien wurden im Einzelnen in den Literatúrauswahl- und Literaturbewertungsprozess einbezogen.

### 7.3.5 Literatúrauswahl

Alle in der Literaturrecherche identifizierten Literaturstellen wurden in einem zweistufigen Verfahren selektiert. Dazu wurden die Fundstellen nach zuvor festgelegten Filterkriterien von zwei unabhängigen Bewertern hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft. Hierauf basierend wurden die relevanten Fundstellen ausgewählt und einer methodisch-qualitativen Auswertung unterzogen.

Zur Literatursichtung und -auswahl in der ersten Sichtung (1. Screening) anhand des Titels und Abstrakts wurden die folgenden Filterkriterien als Ausschlussgründe verwendet. Falls aufgrund des Abstrakts keine klare Entscheidung getroffen werden konnte (hier insbesondere bei den Kriterien E, F, I, J), wurde die Studie im 1. Screening eingeschlossen.

- A: keine eigenen Daten, kein systematischer Review
- B: keine Diagnostik an Kindern bis zum 6. Lebensmonat
- C: kein Früherkennungstest
- D: sonstiges, z.B. andere Krankheit
- E: veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)
- F: keine adäquate Vergleichsgruppe/Testgüte nicht berechenbar
- G: Grundlagenforschung
- H: keine Vollpublikation
- I: keine patientenrelevanten Endpunkte (nur für Fragestellung 1)
- J: Zweitveröffentlichung (z.B. in anderer Sprache)
- K: Hintergrundinformation

Die Dokumente der so entstandenen Basisliste wurden als Volltexte beschafft und erneut auf ihre Relevanz für die Fragestellung untersucht. Im Rahmen dieses zweiten Sichtungsprozesses (2. Screening) wurden die für eine mögliche Einzelauswertung relevanten Primärstudien erneut mit den Filterkriterien des 1. Screenings überprüft. Die Dokumente wurden eingeschlossen, wenn sich mindestens ein Bewerter dafür aussprach.

#### **7.4 Patientenrelevante Endpunkte**

Als patientenrelevante Endpunkte wurden insbesondere die nachfolgenden Outcomes betrachtet:

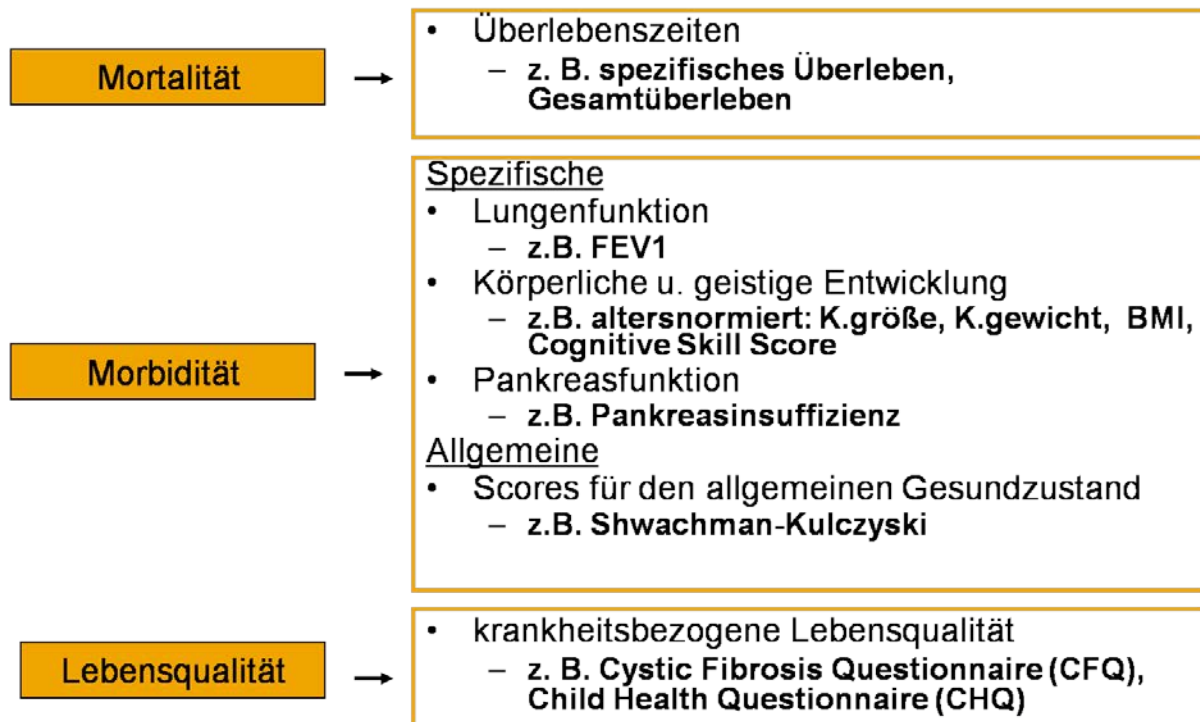


Abbildung 3: Darstellung der maßgeblichen patientenrelevanten Endpunkte

Publikationen die ausschließlich über eine Vorverlagerung des Diagnosezeitpunktes berichten, wurden nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

Weitere ausgewertete Endpunkte waren Operationalisierungen der Behandlungsinintensität, z.B. die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen oder Krankenhaustage in den ersten Lebensjahren. Laborparameter wie beispielsweise IgG Level, Vitamin A und E wurden nicht systematisch ausgewertet, weil es sich hierbei nicht um valide Surrogatparameter handelt. Die nachgewiesene Infektion der Atemorgane insbesondere mit *P. aeruginosa* wurde als negativer Endpunkt bewertet, weil die chronische Infektion die Prognose deutlich verschlechtert.

## 7.5 Recherche nach systematischen Reviews und HTA-Berichten

Ebenfalls im März 2008 erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und HTA-Berichten in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschließlich NHS CRD-Datenbanken), AWMF, Medline, NCG, HTA-Datenbanken über DIMDI, teilnehmende Organisationen G-I-N, Mitgliederorganisationen INAHTA, Trip-Database. Eine Update-Recherche erfolgte im Januar 2009.

Die aufgefundenen Dokumente wurden von zwei Mitarbeitern der Fachberatung Medizin auf ihre Relevanz für das vorliegende Thema bewertet. Eingeschlossen wurden systematische Übersichtsarbeiten, die eine der beiden für die Recherche nach Primärstudien beschriebenen Fragestellungen nach dem Nutzen eines Neugeborenen-screensings oder nach der Testgüte verschiedener diagnostischer Methoden untersuchten. Ausgeschlossen wurden Veröffentlichungen, die nicht auf einer systematischen Literaturrecherche beruhten oder sich nur auf ein Carrier-Screening bezogen.

## **7.6 Auswertung**

### **7.6.1 Primärliteratur**

Die identifizierten relevanten Dokumente wurden mithilfe von standardisierten ausführlichen Datenextraktionsbögen jeweils durch zwei unabhängige Beurteiler (mit Ausnahme der Diagnosestudien, für die keine Doppelauswertung erfolgte) ausgewertet. Bei Differenzen wurde nach Diskussion ein Konsens erzeugt. Die Datenextraktionsbögen werden im Anhang B dargestellt.

Im Sinne einer umfassenden Bewertung wurden soweit möglich auch Studien, die methodisch fehlerbehaftet waren, in der Bearbeitung berücksichtigt. Um auf die eingeschränkte Verlässlichkeit solcher Studienergebnisse hinzuweisen, wurde die entsprechende Kritik im Feld „Abschließende Bewertung“ benannt.

### **7.6.2 Sekundärliteratur**

Zusätzlich zur Primärstudienauswertung wurden systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte narrativ ausgewertet. Die Ergebnisse der Informationssynthesen dienten ausschließlich der Information über die Bewertung der Primärstudien durch andere Autoren. Um Doppelbewertungen der Studien zu verhindern, stützen sich die Schlussfolgerungen in diesem Bericht zum Nutzen eines Screenings nur auf die eigene Bewertungen der Primärstudien.



## 8. Ergebnisse

### 8.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche in den wissenschaftlichen Datenbanken ergab insgesamt 2.212 Treffer, die in einem ersten Screeningschritt anhand ihres Titels und/oder Abstracts durchsucht wurden. Zu den Veröffentlichungen, die in diesem Schritt keines der Ausschlusskriterien erfüllten, kamen 39 Zitate aus Handsuche in den Literaturverzeichnissen der relevanten Studien, bzw. in aktuellen narrativen Reviews. Von den insgesamt 84 Literaturzitaten aus Stellungnahmen wurden 30 als bisher nicht identifiziert in die Basisliste mit aufgenommen. Die Basisliste enthielt nach diesen Schritten 457 Literaturzitate, deren Volltexte beschafft wurden. In einem zweiten Screeningschritt wurden anhand der Volltexte 395 (vgl. Literaturverzeichnis Teil B) Veröffentlichungen ausgeschlossen, weil mindestens ein Ausschlusskriterium zutraf.

62 Publikationen (vgl. Literaturverzeichnis Teil A), davon 54 Primärliteratur-Publikationen (Primärstudien) sowie acht Sekundärliteratur-Publikationen (systematische Reviews und HTA) wurden in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

37 Publikationen der Primärliteratur wurden im 2. Screening zur Fragestellung 1 eingeschlossen. Dabei handelt es sich um 7 kontrollierte Screeningstudien sowie Registerstudien aus drei Ländern. Bei einem Teil dieser 37 Publikationen handelt es sich um Mehrfachveröffentlichungen der gleichen Studienkohorte. Hier wurde jeweils die jüngste bzw. vollständigste Veröffentlichung für den Endpunkt berücksichtigt. Vier der im 2. Screening zunächst eingeschlossenen Dokumente erfüllten bei genauer Durchsicht nicht die Einschlusskriterien (Kosorok 2001, Lai 2000, Padman 2007, Wilcken 1983). Diese Dokumente wurden nicht separat ausgewertet (vgl. hierzu auch Tabelle 1: Übersicht der Studien zur Nutzenbewertung (Fragestellung 1)).

Weitere 17 im 2. Screening eingeschlossenen Veröffentlichungen betrafen Studien zur Fragestellung 2, die unterschiedliche diagnostische Testverfahren miteinander verglichen (vgl. Tabelle 9: Übersicht der Studien zur diagnostischen Genauigkeit).

Die Recherche nach systematischen Reviews und HTA-Berichten ergab 2 systematische Reviews, eines davon ein Cochrane-Review, und 5 HTA-Berichte.

Die Update-Recherche im Januar 2009 ergab ein Update des bereits eingeschlossenen Cochrane-Reviews von 2002 und keine zusätzlichen relevanten Primärstudien.

Im Rahmen der ergänzenden Fragestellungen wurden 20 Publikationen nach dem 2. Screening für die Recherche nach dem Zusammenhang von Ernährungsstatus und Überleben ausgewertet sowie 27 Publikationen zum Thema Schaden.

Für die ergänzende Recherche zur IRT-PAP-Screeningstrategie wurden 7 Publikationen aus drei Ländern (Deutschland, Niederlande, Tschechien) ausgewertet.

Tabelle 1: Übersicht der Studien zur Nutzenbewertung (Fragestellung 1)

<b>Studie</b>	<b>Land</b>	<b>Studientyp</b>	<b>Kommentar</b>
Accurso 2005	USA	Registerstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Assael 2002	Italien	Registerstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Baussano 2006	Italien	Kohortenstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Bowling 1988	Australien Queensland	Kohortenstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Chatfield 1990	UK	RCT	siehe detaillierte Einzelauswertung
Chatfield 1991	UK	RCT	siehe detaillierte Einzelauswertung
Doull 2001	UK	RCT	siehe detaillierte Einzelauswertung
Farrell 1997a	USA Wisconsin	RCT	Daten in aktuellerer Veröffentlichung enthalten (Farrell 2003a), siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin
Farrell 1997b	USA Wisconsin	RCT	Daten in aktuellerer Veröffentlichung enthalten (Farrell 2001), siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin
Farrell 2001	USA Wisconsin	RCT	siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin
Farrell 2003b	USA Wisconsin	RCT	Daten in Farrell 2003a enthalten, siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin
Farrell 2003a	USA Wisconsin	RCT	siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin
Farrell 2005	USA Wisconsin	RCT	siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin
Koscik 2004	USA Wisconsin	RCT	siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin
Koscik 2005b	USA Wisconsin	RCT	siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin

Koscik 2005a	USA Wisconsin	RCT	Daten in Koscik 2004 enthalten, siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin
Kosorok 2001	USA Wisconsin	RCT	Fallserie (Daten nur aus gescreenter Gruppe), keine Einzelauswertung
Lai 2000	USA Wisconsin	RCT	Fragestellung der AG nicht zu beantworten, keine Einzelauswertung
Lai 2004	USA	Registerstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Lai 2005	USA	Registerstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Mastella 2001	Italien	Kohortenstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
McKay 2005	Australien New South Wales	Kohortenstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Mischler 1989	USA Wisconsin	RCT, Methodik	siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin
Mischler 1998	USA Wisconsin	Wissen und Reproduktionsverhalten der Familien	siehe detaillierte Einzelauswertung
Padman 2007	USA	Registerstudie	Eingebettete Fall-Kontroll-Studie Vergleich von Patienten des ersten und vierten Quartils hinsichtlich des FEV <sub>1</sub> hinsichtlich verschiedener Krankheits-, Diagnose- und Behandlungsparameter, keine Einzelauswertung
Ryley 1988	UK	RCT, Methodik	siehe detaillierte Einzelauswertung
Shoff 2006	USA Wisconsin	RCT	Daten in ausgewerteten Publikationen enthalten, siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin
Sims 2005a	UK	Registerstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Sims 2005b	UK	Registerstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung

Sims 2007	UK	Registerstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Siret 2000	Frankreich	Kohortenstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Siret 2003	Frankreich	Kohortenstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Wang 2001	USA	Registerstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Waters 1999	Australien New South Wales	Kohortenstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Wilcken 1983	Australien	Kohortenstudie	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet, keine Einzelauswertung
Wilcken 1985	Australien New South Wales	Kohortenstudie	siehe detaillierte Einzelauswertung
Wilcken 1987	Australien New South Wales	Kohortenstudie	narrative Darstellung der Daten aus Wilcken 1985, siehe dortige detaillierte Einzelauswertung

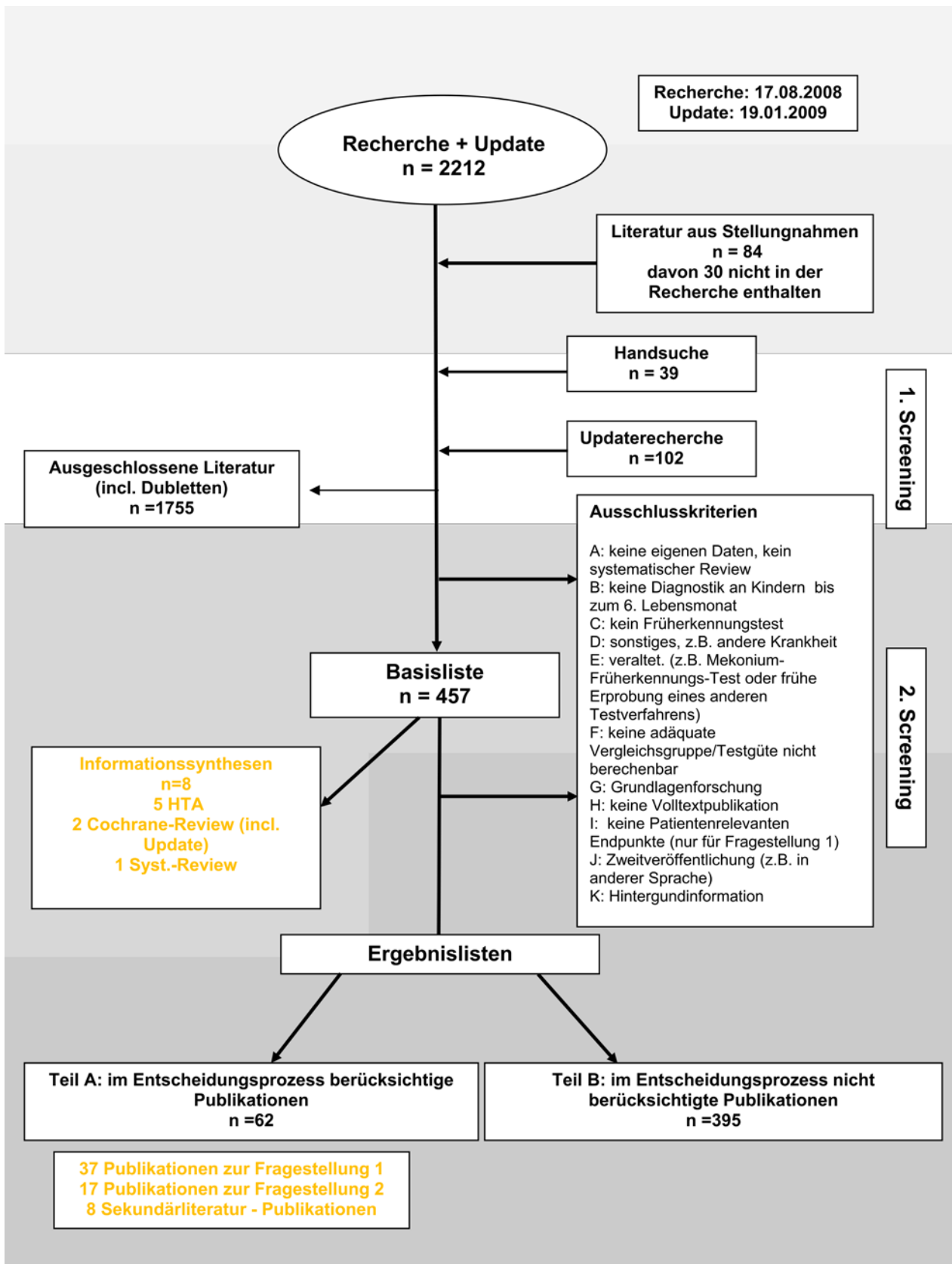


Abbildung 4: Ablaufdiagramm der Literaturrecherche mit Anzahl der relevanten Dokumente

In der folgenden Ergebnis-Darstellung werden im Kapitel 8.2. zuerst die Primärstudien zu Nutzen und Risiken eines Screenings auf Mukoviszidose dargestellt und bewertet. Es folgt in Kapitel 8.3. die Auswertung der Primärstudien, die die Testgüte unterschiedlicher Testkombinationen zur Diagnose einer Mukoviszidose untersuchen. In Kapitel 8.4. werden die Ergebnisse der systematischen Reviews und der HTA-Berichte dargestellt.

## 8.2 Ergebnisse der Primärstudien zum Nutzen eines Neugeborenen Screenings auf Mukoviszidose

Insgesamt 7 Studien der Evidenzstufen I-III sowie Registerstudien aus 3 Ländern verglichen die gesundheitliche Entwicklung von CF-Kindern einer gescreenten Population mit einer nichtgescreenten Kontrollgruppe.

Die folgende Tabelle stellt eine Übersicht über diese Studien, geordnet nach den Evidenzstufen der Verfahrensordnung des G-BA, dar.

Tabelle 2: Übersichtsdarstellung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien (S=Screening; K=Kontrolle)

Land	Zitat	Größe der Kohorten	Anzahl Fälle	Relevante Outcomeparameter
<b>Evidenzstufe I: Randomisierte kontrollierte Studien</b>				
Wisconsin USA	Farrell 2001 Farrell 2003a Farell 2005 Koscik 2004 Koscik 2005b  Mischler 1998 (Wissen und Reproduktionsverhalten der Familien)	S: 325.121 K: 325.120	max. S: 56 max. K: 48  (Anzahl variiert zwischen den Endpunkten)	körperliche Entwicklung, Lungenfunktion, kognitive Entwicklung, Lebensqualität; Überleben
Wales und Westmidlands (UK)	Ryley 1988 (nur Methodik)  Chatfield 1990 Chatfield 1991 Doull 2001	S: 230.076 K: 234.510	max. S: 86 max. K: 90  (Anzahl variiert zwischen den Endpunkten)	Shwachman-Kulczynski, körperliche Entwicklung, Gesamtüberleben

Evidenzstufe II: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien				
Australien 1: New South Wales	Wilcken 1985  Waters 1999  McKay 2005	keine Anga- be zeitversetz- te Kontroll- gruppe	max. S: 60 max. K: 57  (Anzahl vari- iert zwischen den End- punkten)	Krankenhaustage, Gesamtüberleben, Lungenfunktion, körperliche Entwick- lung, Shwachman- Kulczynski
Evidenzstufe III: Retrospektiv vergleichende Kohortenstudien				
Australien 2: Queensland	Bowling 1988	keine Anga- be zeitversetz- te Kohorte	S: 28 K: 23	Lungenfunktion
Frankreich	Siret 2000 und Siret 2003	S: 335.191 K: 139.482 Vergleich zweier Re- gionen	S: 90 K: 42	Gesamtüberleben, Lungenfunktion, körperliche Entwick- lung
Italien 1 Venetien- Sizilien	Mastella 2001	keine Anga- be Vergleich zweier Re- gionen	S: 126 K: 152	Gesamtüberleben, körperliche Entwick- lung
Italien 2: Piemont	Baussano 2006	keine Anga- be zeitversetz- te Kohorte	S: 44 K: 27	Lungenfunktion
keiner Evidenzstufe zuordenbar: Registerauswertungen				
Italien	Assael 2002	keine Anga- be	S: 301 K: 248	Gesamtüberleben
UK	Sims 2005a Sims 2005b	keine Anga- be	S: 184 K: 950	Shwachman- Kulczynski, körperliche Entwicklung, Lungen- funktion, Behand- lungsintensität
	Sims 2007	keine Anga- be	S: 133 K: 133 (Analyse 1)	Shwachman- Kulczynski, körperliche Entwicklung, Behand- lungsintensität
USA	Lai 2004 Lai 2005	keine Anga- be	S: 898 K: 19.956	Gesamtüberleben, Lungenfunktion
	Accurso 2005	keine Anga- be	S: 245 K: 819	Lungenfunktion, kör- perliche Entwicklung, Krankenhausaufent- halte

	Wang 2001	keine Angabe	Frühe asymptomatische: 157 Frühe symptomatische: 227 Späte asymptomatische: 161 Späte symptomatische: 3080	Lungenfunktion
--	-----------	--------------	---	----------------

Von den 7 Studien der Evidenzstufen I-III waren zwei randomisierte kontrollierte Studien und stellen die höchste Evidenzstufe I zur Bewertung eines Nutzens dar. Eine Studie war eine prospektive Kohortenstudie, die eine gescreente Bevölkerung mit einer um drei Jahre zeitversetzten Kontrolle verglich. Diese Studie wurde trotz der zeitversetzten Kontrollgruppe als Evidenzstufe II gewertet, weil die zeitliche Überschneidung zwischen Kontroll- und Screeningkohorte durch die lange Nachbeobachtungszeit die Vergleichbarkeit wahrscheinlich macht. Vier weitere Studien stellten retrospektive Kohortenstudien dar, von denen zwei ebenfalls zeitversetzte Kontrollgruppen hatten und zwei einen Vergleich zweier Regionen darstellen. Diese Studien wurden als Evidenzstufe III bewertet.

Zusätzlich wurden Registerstudien aus drei Ländern identifiziert, die retrospektiv CF-Kinder, deren Krankheit in einem Screening entdeckt wurde, mit anhand von Symptomen diagnostizierten Kindern verglichen. In diesen Studien bildeten die gescreenten Kinder aber keine einheitliche Kohorte, Ursache für den Screeningtest und Angaben über den Test/die Testkombination fehlten oder variierten zwischen den Kindern. Ebenso uneinheitlich waren die Kontrollgruppen zusammengesetzt. Aufgrund der vielen Möglichkeiten für Fehlerquellen und zum Teil mangelnden Informationen über Qualität und Vollständigkeit der Register sind diese Studien für eine Nutzenbewertung des Screenings auf Mukoviszidose nicht geeignet. Sie werden daher in diesem Kapitel nicht weiter berücksichtigt. Zur Information werden die Datenextraktionsbögen dieser Studien allerdings im Anhang B dieses Berichts abgebildet.

Im Folgenden werden die sieben vergleichenden Studien der Evidenzstufen I bis III hinsichtlich ihres Aufbaus, ihrer Ergebnisse und ihrer internen Validität dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse für die Endpunkte Mortalität, Lungenfunktion, körperliche Entwicklung, kognitive Entwicklung, Lebensqualität und Behandlungsinintensität für die Studien gemeinsam dargestellt. Die ausführlichen Datenextraktionsbögen dieser Studien befinden sich ebenfalls im Anhang B.



## 8.2.1 Darstellung der relevanten Studien

### 8.2.1.1 Evidenzstufe I - Randomisierte kontrollierte Studien

#### 8.2.1.1.1 Wisconsin

**Aufbau:** Die Wisconsin-Studie ist eine kontrollierte, teilweise verblindete Studie, in der die gesamte Geburtskohorte der Jahrgänge 1985 bis 1994 im US-Bundesstaat Wisconsin im Rahmen eines Neugeborenen Screenings auf Mukoviszidose untersucht wurde (ausgewertete Publikationen Farrell 2001, Farrell 2003a, Farrell 2005, Kocik 2004, Kocik 2005b).

Für die eine Hälfte der Kinder wurden die Testergebnisse den Eltern und Pädiatern mitgeteilt und im Fall eines auffälligen Testergebnisses mithilfe von Anschluss tests verifiziert. Für jedes zweite Kind wurde das Testergebnis des ersten IRT-Tests zwar im Computer gespeichert, aber nicht vollständig ausgewertet und kommuniziert. Diese Gruppe diente als Kontrollgruppe, CF-Kinder wurden in folgenden Monaten und Jahren anhand von klinischen Symptomen diagnostiziert. Wenn sie nach vier Jahren nicht diagnostiziert waren, wurden die Ergebnisse des Tests entblindet und den Eltern und Pädiatern mitgeteilt. Der weitere Studienaufbau ist dem Datenextraktionsbogen im Anhang zu entnehmen.

Die folgende Abbildung stellt den Studienaufbau dar:

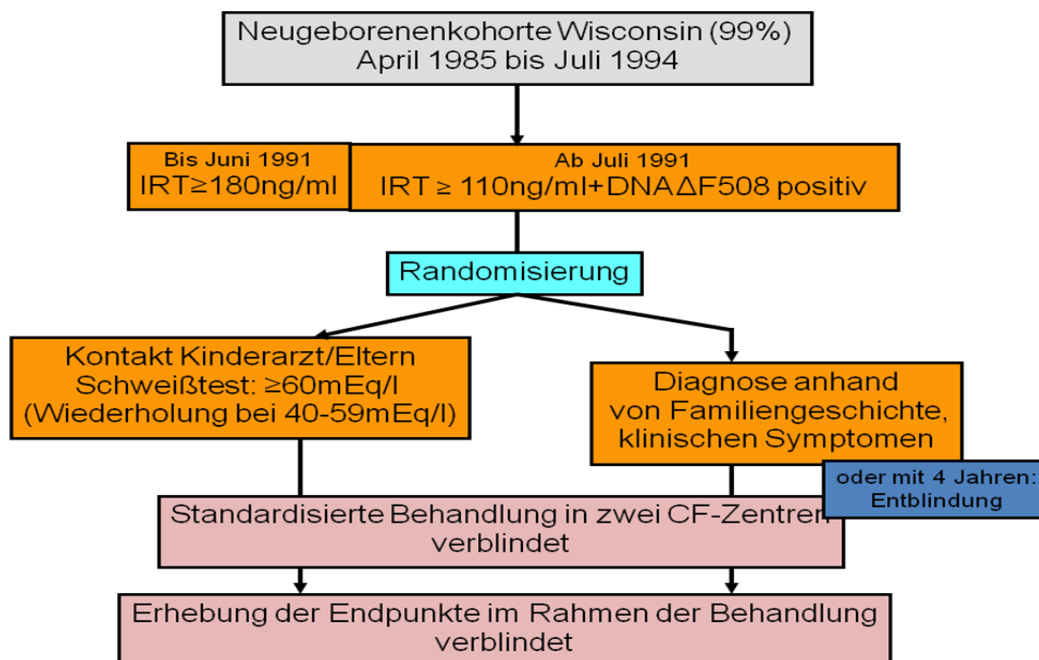


Abbildung 5: Aufbau der Wisconsin-Studie zum Screening auf Mukoviszidose

Der Patientenfluss der Studie ist in den meisten Bereichen nachvollziehbar. Unklar bleibt, welche Gründe im Einzelnen dazu führten, dass für einen Teil der CF-positiv getesteten Kinder in beiden Gruppen die Endpunkte nicht erhoben werden konnten. Die folgende Abbildung bildet den Patientenfluss der Wisconsin-Studie ab.

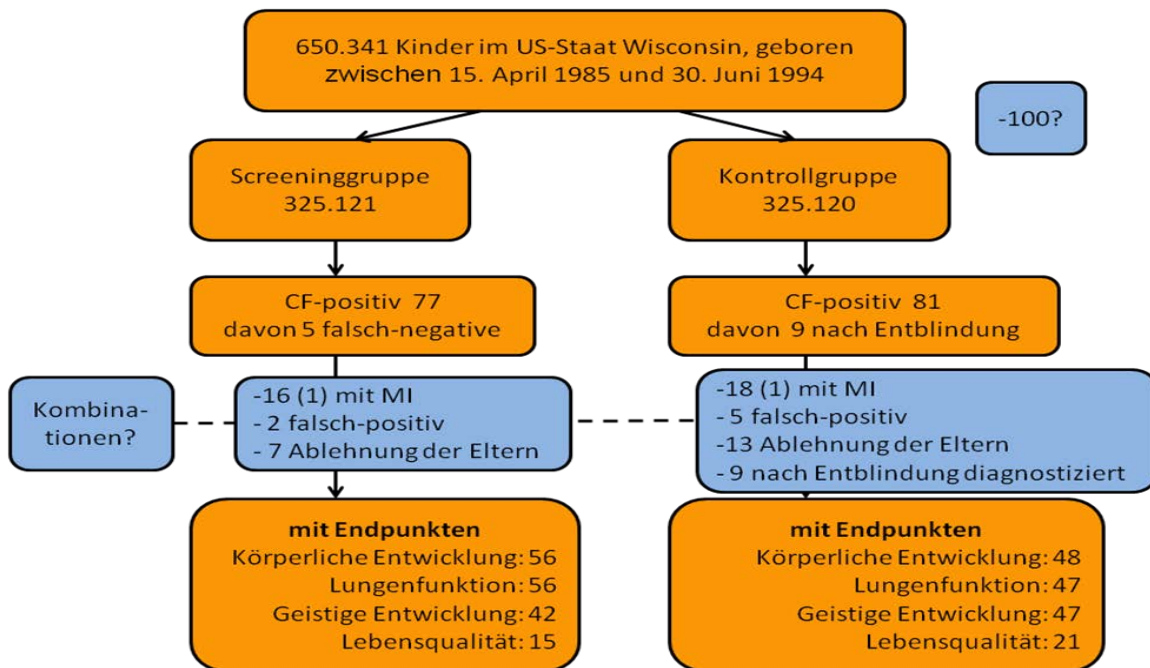


Abbildung 6: Patientenfluss in der Wisconsin-Studie (Daten aus Farrell 2002, eigene Darstellung)

Trotz Randomisierung unterschieden sich die Screeninggruppe und die Kontrollgruppe der Studien hinsichtlich des Anteils der für die Mutation  $\Delta F508$ -homozygoten Kinder. Diese genetische Kombination verursacht besonders schwere Krankheitsverläufe. Ihr Anteil lag mit 53% in der gescreenten Gruppe höher als mit 43% in der Kontrollgruppe. Wahrscheinlich als Folge davon waren in der gescreenten Gruppe 79% der Kinder bereits bei der frühen Diagnose pankreasinsuffizient. In der Kontrollgruppe waren es trotz späterer Diagnose nur 58%. Beide Unterschiede waren signifikant. Die Kinder der gescreenten Gruppe hatten damit insgesamt eine schlechtere Prognose als die Kinder der Kontrollgruppe. Für diese beiden Variablen wurden alle Ergebnisse adjustiert, wodurch sich die Power der Studie verringerte.

**Ergebnisse:** Die meisten Ergebnisse der Wisconsin-Studie werden in den Veröffentlichungen nur graphisch berichtet. Die wichtigsten Graphiken werden hier dargestellt.

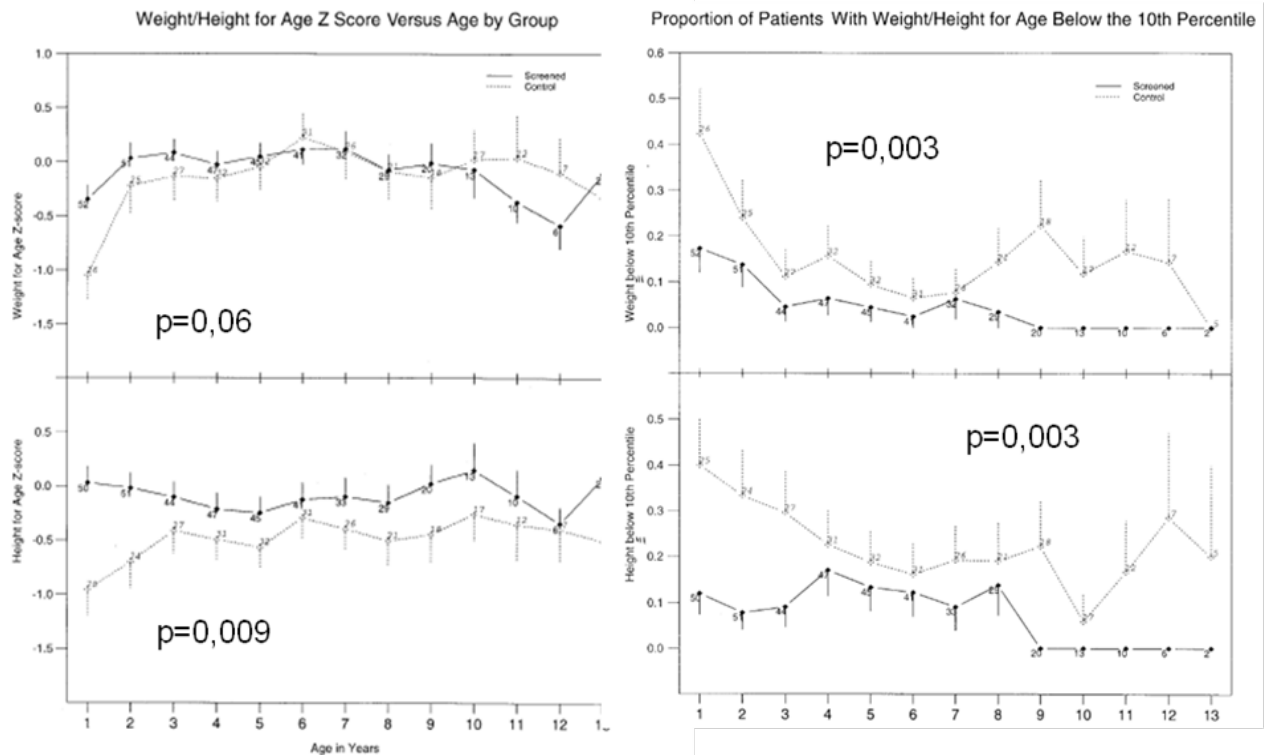


Abbildung 7: Ergebnisse der Wisconsin-Studie für den Endpunkt körperliche Entwicklung (Quelle: Farrell 2001; Figure 2; S.9 und Figure 3; S.10)

Über einen zwölfjährigen Beobachtungszeitraum waren die Kinder der Screeninggruppe größer als die Kinder der Kontrollgruppe. Der Anteil der Kinder, der unterhalb der 10. Altersperzentile der Größe und des Gewichtes lagen, war in der Screeninggruppe signifikant geringer als in der Kontrollgruppe. Inwieweit diese Unterschiede klinisch relevant sind, wird in der Studie nicht beschrieben.

Im Alter von 7 Jahren bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den Ergebnissen verschiedener Lungenfunktionstests.

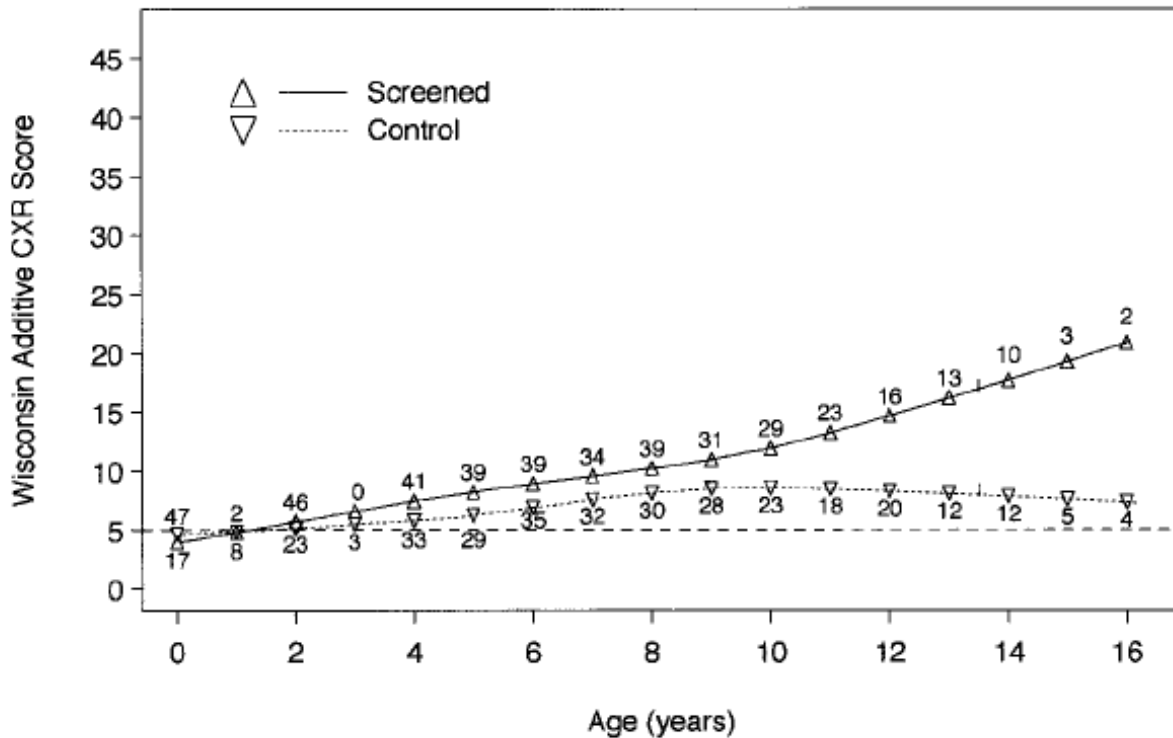


Abbildung 8: Ergebnisse der Wisconsin-Studie für den Endpunkt Lungenfunktion/Wisconsin-Röntgenscore (Quelle: Farrell 2003a; Figure 2; S.1103)

Der Wisconsin-Röntgenscore unterschied sich signifikant zwischen den Gruppen. Die Kinder der Screeninggruppe hatten ab dem Alter von 6 Jahren schlechtere Werte als die Kinder der Kontrollgruppe.

Die Kinder der Screeninggruppe infizierten sich signifikant früher mit dem Problemkeim *P. aeruginosa*, der in der Regel zu chronischen Entzündungen führt und die Prognose des Erkrankungsverlaufes verschlechtert.

Für diesen überraschenden Zusammenhang geben die Autoren der Wisconsin-Studie eine einleuchtende Erklärung: Alle CF-Kinder in Wisconsin wurden in zwei Behandlungszentren behandelt. Eines dieser Zentren verfügte über veraltete Gebäude, in denen CF-Kinder nicht getrennt von infizierten Erwachsenen behandelt wurden. Insbesondere die Kinder der Screeninggruppe, die bereits als Säuglinge und Kleinkinder in diesem Zentrum behandelt wurden, schienen durch diese Situation gefährdet gewesen zu sein. Die folgende Abbildung macht diese Zusammenhänge deutlich:

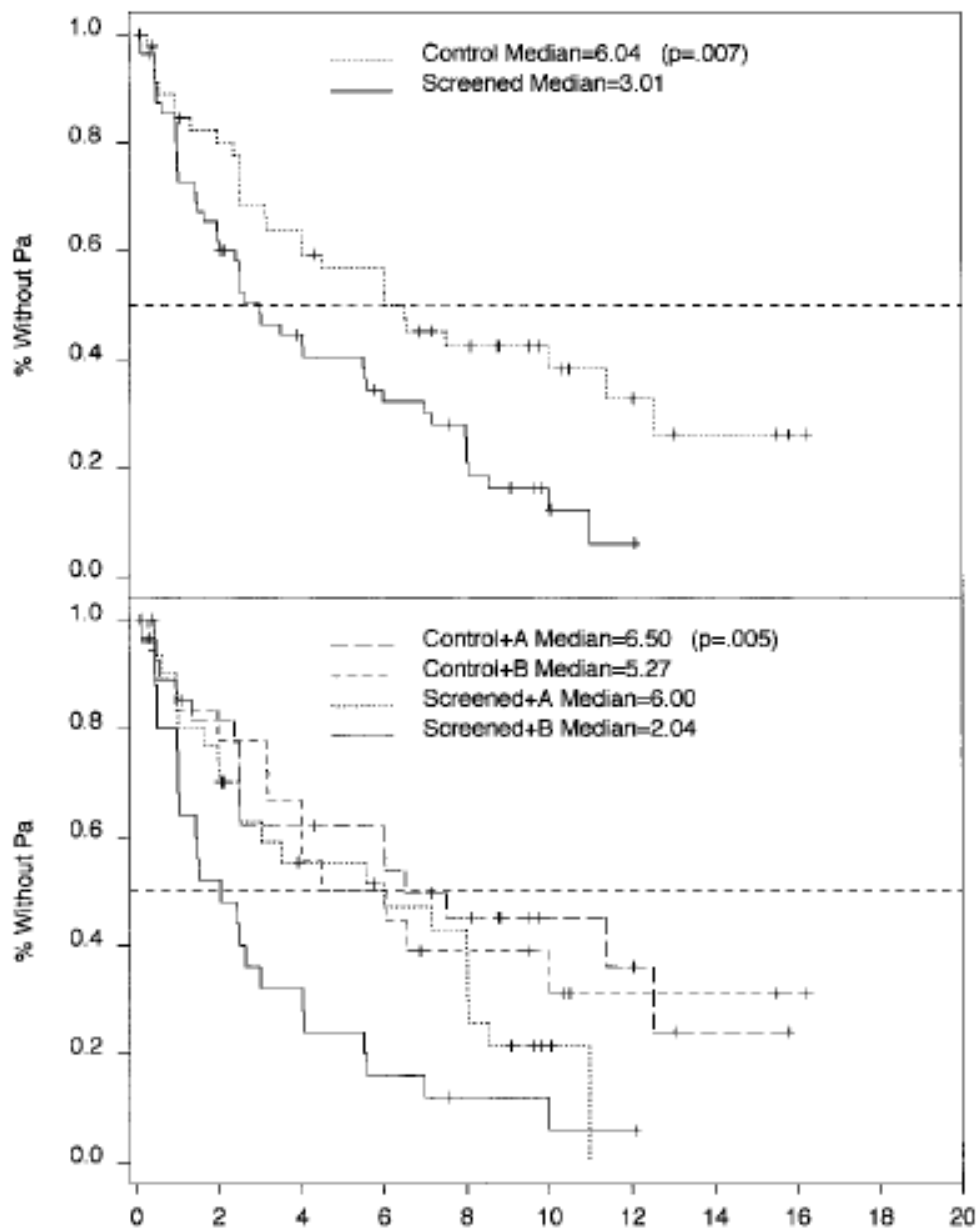


Abbildung 9: Ergebnisse der Wisconsin-Studie für den Endpunkt Erstinfektion mit *P. aeruginosa* (Quelle: Farrell 2003a; Figure 5; S.1106)

Entgegen der Darstellung der Autoren handelt es sich bei der Variablen „Alter bei Erstinfektion mit *P. aeruginosa*“ allerdings nicht um einen Confounder sondern um einen Faktor in der Kausalkette zwischen Screening und schlechterem Lungenröntgen-Score innerhalb der Daten der Studie. Ein Adjustieren für diesen Faktor ist deswegen nicht sinnvoll.

Hinsichtlich der Endpunkte „kognitive Entwicklung“ und „Lebensqualität“ wurden in zwei Sonderauswertungen keine Unterschiede beobachtet. Allerdings nahm nur ein Teil der CF-Kinder an den zusätzlichen Befragungen teil, so dass die statistische Power dieser Vergleiche gering ist.

## **Auswirkungen des Wissens um die CF-Diagnose oder einer falschpositiven Diagnose auf die Familien (Mischler 1998)**

Zusätzlich zu der eigentlichen Nutzenbewertung wurde in der Wisconsin-Studie auch die psychische Belastung für die Eltern durch falschpositive Befunde bei gesunden Kindern und die Folgen des Wissens um die Mutation für die weitere Familienplanung von Paaren, deren Kinder im Screening als homozygote oder heterozygote CF-Mutationsträger diagnostiziert wurden, untersucht. Die Ergebnisse dieser Fallserien werden hier als Ergänzung zu den kontrollierten Studien der eigentlichen Nutzenbewertung dargestellt.

Befragt wurden 135 Paare mit einem CF-homozygoten Kind, die eine genetische Beratung erhalten hatten. Ein Schwerpunkt der Beratung war die weitere Familienplanung, das Verständnis des Risikoverhältnisses 1:4 für ein weiteres CF-Kind und die Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik. 111 Elternpaare eines falschpositiven Kindes im IRT/DNA Test erhielten genetische Beratung hinsichtlich der Heterozygotie des Kindes (und daraus folgend dem Carrierstatus mindestens eines Elternteiles) und einem möglichen Risiko für weitere Kinder. Den Eltern wurde kostenlos ein genetischer Test sowie weitere Beratung angeboten. Während der Phase der IRT-Diagnostik ohne DNA-Testung (bis 1991) wurden 268 Paare mit falschpositiven Befunden (IRT positiv, negativer Schweißtest) befragt.

### **Ergebnisse:**

Folgende Ergebnisse wurden für die Elternpaare mit falschpositivem Testergebnis bei ihrem Kinde gemessen:

- 95% der Paare der IRT-Gruppe und 100% der Paare der IRT/DNA-Gruppe konnten die Aussage „mein Kind hat keine CF“ richtig einordnen.
- 7% (IRT-Gruppe) bzw. 10% (IRT/DNA-Gruppe) der Paare dachten ein Jahr später noch öfter als 1x wöchentlich an das Ergebnis.
- Für 4% der IRT-Gruppe und 17% der IRT/DNA-Gruppe hatte das Testergebnis nach Aussagen der Paare Folgen für die weitere Familienplanung.
- Über 90% der Paare hatten verstanden, dass ihr Kind ein CF-Träger ist, dies keine weiteren Konsequenzen für die eigene Gesundheit haben wird, dass es diese Information aber bei eigenem Kinderwunsch berücksichtigen sollte.
- Bei 58% (36/62) der Paare in der IRT/DNA-Gruppe hatten sich beide Partner testen lassen, bei 3 weiteren Paaren nur die Mutter. Als Gründe gegen die Entscheidung, sich testen zu lassen, wurden häufig genannt:
  - Zeit und Fahrtkosten
  - Wunsch auf „Nichtwissen“ des eigenen Carrier-Status
  - Angst vor Versicherungs-Konsequenzen

Folgende Ergebnisse wurden für die Elternpaare mit einem CF-kranken Kind berichtet:

- 90% der Elternpaare wussten nach 3 Monaten und 97% nach einem Jahr ihr Risiko 1:4 für ein weiteres CF-Kind.

Im Jahr 1994 waren 73 Familien zu ihrer weiteren Familienplanung befragt worden:

- Bei 38 (52%) Familien blieb das CF-Kind das letzte Kind der Familie, 28 davon hatten bereits mindestens 2 Kinder.
- Von 33 Familien, bei denen das Erstgeborenen CF hatte, bekamen 23 Familien mindestens ein weiteres Kind, 5 Paare entschieden sich für pränatale Diagnostik
- Insgesamt 31 stabile Paare zeugten nach einem CF-Kind weitere 43 Kinder. In 9 Schwangerschaften kam pränatale Diagnostik zur Anwendung, 3 Kinder wurden CF-positiv getestet. Alle wurden ausgetragen.
- In den 43 nachfolgenden Schwangerschaften wurden 26 nicht-CF-Kinder geboren, 15 CF-Kinder und 2 Fehlgeburten.

### Diskussion

Die Autoren der Studie zeigten sich überrascht, dass das Wissen um den eigenen CF-Status relativ wenig Auswirkung auf die nachfolgende Familienplanung hatte. Die drei Paare, die bereits ein CF-Kind hatten und ein weiteres erwarteten sahen darin keinen Grund für eine Abtreibung.

Etwa 10% der Eltern von falschpositiv getesteten Kindern dachten auch ein Jahr später noch regelmäßig an dieses Ergebnis. Inwieweit diese Erinnerung mit Stress oder Ängsten verbunden war, konnte aber nicht festgestellt werden. Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass das Wissen um den eigenen Carrier-Status und um den des Kindes das weitere Leben der Familien beeinflusst.

**Fazit:** Die Wisconsinstudie ist ein gut geplanter und durchgeführter RCT, der für die gesamte Wachstumsphase der Kinder einen signifikanten Vorteil der Wachstumspareparameter Größe und Gewicht zugunsten der Screeninggruppe nachweist. In keiner der beiden Gruppen traten CF-bedingte Todesfälle auf.

Innerhalb der Studienpopulation infizierten sich die Kinder der Screeninggruppe sig. früher mit *P. aeruginosa* als die Kinder der Kontrollgruppe. Wahrscheinlich als Folge dieser früheren Infektionen waren die Röntgenscores der Lunge in der Screeninggruppe ab einem Alter von 6 Jahren signifikant schlechter als in der Kontrollgruppe. Dieser Unterschied trat überwiegend in einem der beiden Behandlungszentren auf und entstand laut Aussage der Autoren durch die schlechten hygienischen Bedingungen in diesem Zentrum. Die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf andere Versorgungsstrukturen ist deswegen nur eingeschränkt möglich.

#### 8.2.1.1.2 Wales-Studie

**Aufbau:** Die Wales-Studie ist eine randomisierte kontrollierte Studie (ausgewertete Publikationen Ryley 1988, Chatfield 1990, Chatfield 1991, Doull 2001), in der Blutproben von Kindern geboren zwischen Januar 1985 und März 1990 der Regionen Wales und zwischen Januar 1985 und September 1989 in West Midlands (UK) wochenweise auf Mukoviszidose getestet wurden (Screeninggruppe) oder nicht getestet wurden (Kontrollgruppe). Die Methodik wird in der Publikation von Ryley 1988 ausführlich beschrieben.

**Ergebnisse:** In der Publikation von Doull 2001 traten in einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 5 Jahren unter den 86 CF-Kindern der Screeninggruppe 2 CF-assoziierte Todesfälle auf, unter den 90 Kindern der Kontrollgruppe waren es 5 Todesfälle. Eingeschränkt auf die „Niedrigrisikogruppe“ von Kindern ohne Mekoniumileus und ohne CF-Geschwister traten unter 74 Kindern der Screeninggruppe keine Todesfälle auf,

unter den 59 Kindern der Kontrollgruppe waren es 4. Der letzte Unterschied war signifikant. Eine genauere Beschreibung der 4 Todesfälle zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 3: Details der 4 Todesfälle in der Kontrollgruppe der Wales-Studie  
(Quelle: Doull 2001 (aus Tab.1 der Studie, Patienten 1, 6 und 7 hatten MI und wurden nicht dargestellt))

Patient	Alter bei Tod	Alter bei Diagnose	Todesursache	Weitere
2.	22 Monate	22 Monate	Respiratory failure, Asthma, Cousins hatten CF	
3.	4 Jahre	7 Wochen	?	Älteres Geschwister hat CF, war aber nicht untersucht.
4.	3 Monate	6 Wochen	Respiratory failure	
5.	3 Monate	3 Monate	Respiratory failure und CF	Unvollständige Daten

Inwieweit dieser Unterschied durch das Screening beeinflusst wurde, ist allerdings schwer einzuschätzen. Zwei der verstorbenen Kinder wurden bereits mit 6 bzw. 7 Wochen diagnostiziert, was dem Durchschnittsalter der gescreenten Kinder bei Diagnose entspricht.

In dieser Studie wurde eine hohe Quote von 18,6% der CF-Kinder falschnegativ fehl-diagnostiziert.

Neben der Mortalität wurde in zwei früheren Publikationen (Chatfield 1990, Chatfield 1991) dieser Studie auch die körperliche Entwicklung der Kinder, die Behandlungsdensität im ersten Lebensjahr und eine Reihe von Laborparametern verglichen. Nur die Anzahl der Krankenhaustage sowie die Anzahl der Krankenhauseinweisungen im ersten Lebensjahr unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen. In diese Analyse wurden allerdings die 13 im Screening falschnegativ eingestuft Kinder, die später anhand von klinischen Symptomen diagnostiziert wurden, in der Kontrollgruppe ausgewertet. Dadurch ist eine Verzerrung der Ergebnisse zugunsten der Screeninggruppe zu erwarten.

Die Validität des Ergebnisses ist weiterhin eingeschränkt, weil Informationen über die Vergleichbarkeit der Therapie zwischen Screening- und Kontrollgruppe fehlen.

**Fazit:** Insgesamt ist die Wales-Studie eine randomisiert kontrollierte Studie, die eine Reihe von methodischen Unklarheiten und Mängeln aufweist. Am schwersten wiegen die fehlenden Informationen über die Vergleichbarkeit der Behandlung der Kinder und die Auswertung der falschnegativen Kinder in der Kontrollgruppe für alle Vergleiche außer dem Vergleich der Mortalität.

Die Studie fand einen signifikanten Unterschied in der Mortalität zugunsten der Screeninggruppe. Durch die geringe Fallzahl (0/4 Todesfälle) und durch die Tatsache, dass zwei der verstorbenen Kinder bereits mit 7 Wochen diagnostiziert waren, lässt sich der Einfluss des Screenings auf diese Variable schwer einschätzen. Des-



weiteren fand die Studie keine Unterschiede in der körperlichen Entwicklung der Kinder. Gescreente Kinder wurden im ersten Lebensjahr signifikant seltener bzw. kürzer im Krankenhaus behandelt.

### 8.2.1.2 Evidenzstufe II - Prospektive Kohortenstudien

#### Australien 1/ New South Wales

**Aufbau:** Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie mit zeitlich versetzter Kontrollgruppe, in der verschiedene Endpunkte einer im Screening entdeckten Gruppe von CF-Kindern mit einer zeitlich um 3 Jahre versetzten Kontrollgruppe klinisch diagnostizierter Kinder verglichen wird (ausgewertete Publikationen Wilcken 1985; Waters 1999, McKay 2005). Die Kinder wurden zwischen 1978-1984 geboren und alle im gleichen medizinischen Zentrum behandelt. In der Screeninggruppe wurden 60 CF-Kinder und in der Kontrollgruppe 57 CF-Kinder bis zu max. 15 Jahren beobachtet.

**Ergebnisse:** Die Kinder der Screeninggruppe unterschieden sich nicht signifikant in ihrer Mortalität von den Kindern der Kontrollgruppe bis zum 15. Lebensjahr. Die Kinder der Screeninggruppe waren an einigen, aber nicht allen Messzeitpunkten im Durchschnitt signifikant größer und schwerer als die Kinder der Kontrollgruppe. Die Lungenfunktionsparameter und der Shwachman-Index sowie die Anzahl der Krankenhaustage im ersten Lebensjahr fielen an den meisten Messzeitpunkten signifikant zugunsten der Screeninggruppe aus.

**Fazit:** Die Studie war insgesamt gut geplant und durchgeführt. Großes Gewicht wurde auf die einheitliche Behandlung aller CF-Kinder in einem Zentrum gelegt. Veränderte unkontrollierte Einflussfaktoren durch die zeitversetzte Kontrollgruppe können aber nicht ausgeschlossen werden.

### 8.2.1.3 Evidenzstufe III - Retrospektive Kohortenstudien

#### 8.2.1.3.1 Australien 2/ Queensland

**Aufbau:** Bei Bowling 1988 handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in der gescreente Kinder mit einer um zwei Jahre zeitversetzten Kohorte verglichen wurden. Die Nachbeobachtungszeit betrug nur zwei Jahre und es wurden ausschließlich die Endpunkte Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen und behandlungsbedürftige Atemwegsinfektionen untersucht.

**Ergebnisse:** In die Screeninggruppe (1982-1985) wurden 28 CF-Kinder eingeschlossen, in die Kontrollgruppe (1980-1983) wurden 23 CF-Kinder eingeschlossen. Die Kinder ohne Mekoniumileus der Screeninggruppe hatten in ihren ersten zwei Lebensjahren signifikant weniger Atemwegsinfektionen mit Behandlung als die Kinder der nichtgescreenten Gruppe. Bei der Anzahl der Krankenhauseinweisungen gibt es keinen Unterschied zwischen gescreenter und nichtgescreenter Gruppe.

**Fazit:** Die Berichtsqualität der Studie entspricht nicht mehr heutigen Anforderungen. Durch die zeitversetzte Kontrollgruppe können Biasquellen nicht ausgeschlossen werden. Die Studie wird deswegen als wenig valide eingestuft.

### 8.2.1.3.2 Frankreich

**Aufbau:** Bei dieser Studie (ausgewertete Publikationen Siret 2000 und Siret 2003) handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit einem Vergleich der Screening Region Britanien mit der Region Loire-Atlantique in der in den Jahren 1989 bis 1998 kein Screening stattfand. Die Daten der Endpunkte wurden retrospektiv aus den Routinedokumentationen der Behandlungsdaten entnommen. Der Erhebungszeitraum betrug max. 10 Jahre.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden in der Screeninggruppe 77 CF-Patienten und in der Kontrollgruppe 36 CF-Patienten ohne MI ausgewertet. Aus der Screeninggruppe waren 21 Kinder ausgeschlossen worden, darunter 5 falschnegativ gescreente Kinder und 6 falschpositiv gescreente Kinder. Zusätzlich wurden 6 Kinder aus der Screeninggruppe ausgeschlossen, die aus dem Gebiet verzogen waren und 4 Kinder, die aus anderen Gründen als CF verstorben waren.

Die Studie zeigte signifikant bessere Ergebnisse in der Screeninggruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe für die Maßzahlen der körperlichen Entwicklung (Größe, Gewicht für einzelne Messzeitpunkte, Brasfield-Score und Shwachman-Score für die gesamte Beobachtungszeit). Die Unterschiede werden mit zunehmendem Alter geringer. Keine Unterschiede bestanden in den Lungenfunktionsparametern, in der Infektionsrate mit *P.aeruginosa* und in der Häufigkeit von IV-Antibiose. Krankenhausaufenthalte kamen in der Screeninggruppe signifikant häufiger vor als in der Kontrollgruppe.

In der Screeninggruppe kam kein Todesfall vor, in der Kontrollgruppe traten dagegen 3 Todesfälle auf. Der Unterschied war nicht signifikant.

**Fazit:** Die Studie hat erhebliche Mängel. Die Ergebnisse werden überwiegend nur graphisch dargestellt. Die Fallzahlen in den unterschiedlichen Altersgruppen werden nicht berichtet, so dass die Ergebnisse nicht nachvollzogen werden konnten. Der statistische Vergleich zwischen den Gruppen erfolgte für jedes Lebensjahr, ohne dass eine Anpassung für multiples Testen vorgenommen wurde. Aufgrund des hohen Risikos für Bias können die Ergebnisse dieser Studie nur mit großer Vorsicht auf die Situation in Deutschland übertragen werden.

### 8.2.1.3.3 Italien 1/Venezien-Sizilien

**Aufbau:** Bei Mastella 2001 handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die die Endpunkte von an Mukoviszidose erkrankten Kindern aus der Screeningregion Venezien mit Endpunkten aus Sizilien vergleicht, einer Region ohne Screening. Insgesamt wurden in der Screeninggruppe 126 und in der Kontrollgruppe 152 erkrankte Kinder bis zu 16 Jahre lang untersucht.

**Ergebnisse:** Die Mortalität unterscheidet sich zwischen den beiden Regionen hochsignifikant. Daten zu den Z-Scores für Gewicht und Größe liegen nur als Abbildung vor, bei der in 2-Jahresperioden vergleichend die Daten der Screening-Kohorte und der Nichtscreening-Kohorte dargestellt sind. Laut Text sind die Unterschiede zu allen Zeitpunkten signifikant zugunsten der Screeninggruppe. Dagegen unterschied sich der BMI zwischen den Kohorten nicht.

**Fazit:** Aufgrund der sehr schlechten Berichtsqualität bleiben viele Details unbekannt, die man zur Einschätzung der Glaubwürdigkeit der Studie benötigen würde. Insbesondere ist die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen nicht berichtet. Die Mortalität in Sizilien ist mit 18 Todesfällen und 11,8% sehr hoch. Es liegt die Vermutung nahe, dass sich die Therapie der CF-erkrankten Kinder und wahrscheinlich auch die ge-

sundheitliche Versorgung insgesamt zwischen den beiden Regionen erheblich unterscheidet. Ein valider Schluss auf den Nutzen eines Screenings ist aus den vorliegenden Daten nicht möglich.

#### 8.2.1.3.4 Italien 2/ Piemont

**Aufbau:** Baussano 2006 beschreibt eine retrospektive Kohortenstudie mit einer um 3 Jahre zeitversetzten Kontrollgruppe. Es werden Kinder, geboren in der Region Piemont zwischen 1997 und 2004 untersucht. Das Screening wurde in dieser Region 2000 eingeführt. Alle Kinder wurden in einem gemeinsamen Zentrum behandelt. Als Endpunkte wurde ausschließlich die erste Besiedlung mit *P. aeruginosa* gemessen.

**Ergebnisse:** Insgesamt waren 44 Kinder in der Screeninggruppe und 27 Kinder in der Kontrollgruppe. Das Screening hatte weder im univariaten noch im multivariaten Modell einen signifikanten Einfluss auf das Alter, in dem sich die Patienten mit *P. aeruginosa* infizierten.

**Fazit:** Durch die geringe Power, die schlechte Berichtsqualität und durch die zeitversetzte Kontrollgruppe hat die Studie nur eine geringe Validität. Insbesondere die Vergleichbarkeit der Gruppen und die Vergleichbarkeit der Behandlung bleiben unklar.

### 8.2.2 Darstellung der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte

#### 8.2.2.1 Zeitpunkt der CF-Diagnose

Ohne ein Neugeborenencreening werden CF-krankte Kinder in den ersten Lebensmonaten bis -jahren aufgrund der klinischen Symptome diagnostiziert. Ein Neugeborenencreening auf Mukoviszidose soll den Zeitpunkt der Diagnose unabhängig von Symptomen in die ersten Lebenswochen verlegen. Der Unterschied zwischen Screening- und Kontrollgruppe hinsichtlich des Diagnosezeitpunktes entspricht damit der Wirksamkeit des Screenings. Die Vorverlegung allein ist kein patientenrelevanter Nutzenendpunkt.

Tabelle 4: Alter bei Diagnose

Studie	Screeninggruppe Alter in Wochen	Kontrollgruppe Alter in Wochen	Signifikanz
Wisconsin-Studie	13 (SD 37)	107 (SD 117)	ohne MI mit falschnegativen Fällen
UK/Wales-Studie	9,1 (SD 3,1)	50,7 (SD 60,5)	ohne MI ohne falschnegati- ve Fällen
Australien 1	7 (range 1-324)	25 (range 5-206)	ohne MI mit falsch- negativen Fällen
Australien 2	6 (range 1-7)	29 (range 15-119)	ohne MI

Italien 1	6 (range 1-7)	11 (range 1-259)	mit MI
Italien 2	ca. 4	ca. 24-36	?
Frankreich	5,4 (SD 3,2)	67,4 (SD 87)	mit MI

In allen 7 Studien lag der Zeitpunkt der Diagnose in der Screeninggruppe deutlich vor dem der Kontrollgruppe. Erwartungsgemäß liegt der mittlere Diagnosezeitraum in den Studien, in denen die falschnegativen Kinder in der Screeninggruppe ausgewertet wurden, später und hat eine größere Varianz als in den Studien, in denen die Daten der falschnegativen Kinder nicht ausgewertet wurden.

### 8.2.2.2 Endpunkte für Nutzenbewertung

Der patientenrelevante Nutzen eines Screenings auf Mukoviszidose entsteht, wenn die an die frühe Diagnose anschließenden Therapien negative Effekte der Erkrankung verhindern oder hinausschieben können. Im Folgenden werden die Ergebnisse für die relevanten Endpunkte aus den einzelnen Studien gemeinsam dargestellt. Eine quantitative Darstellung ist nicht möglich, weil die Endpunkte in den Studien unterschiedlich operationalisiert waren, zu unterschiedlichen Nachbeobachtungszeitpunkten erhoben wurden und häufig auch nur graphisch berichtet werden. Lediglich eine qualitative Zusammenstellung der Unterschiede zwischen den Gruppen ist möglich.

#### 8.2.2.2.1 Mortalität

Fünf der sieben Studien berichten über den Endpunkt Mortalität (vgl. auch Tabelle 5: Endpunkt Mortalität). Während drei dieser Studien keine signifikanten Unterschiede fanden, lagen in zwei der Studien, der Wales-Studie und der italienischen Studie, die die Regionen Venezien und Sizilien vergleicht, signifikante Unterschiede zugunsten der Screeninggruppe vor. Für beide Studien bleibt offen, inwieweit diese Unterschiede auf das Screening zurückzuführen sind. In der Wales-Studie waren zwei der vier verstorbenen Kinder in der Kontrollgruppe bereits so früh diagnostiziert worden, dass ein Neugeborenencreening diese Kinder nicht früher hätte entdecken können. In der italienischen Studie war die Mortalität in Sizilien so hoch, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit weitere Faktoren eine Rolle spielen. Auf der anderen Seite waren die Studien ohne signifikante Unterschiede möglicherweise unterpowered. Die Wisconsin-Studie war zwar so geplant, dass ein relevanter Unterschied in der Mortalität nachgewiesen werden sollte, in den zehn Jahren, die diese Studie umfasste, hat sich aber die Therapie der Mukoviszidose so positiv weiterentwickelt, dass letztlich in beiden Gruppen keine Todesfälle auftraten.

Tabelle 5: Endpunkt Mortalität

Studie	Screeninggruppe	Kontrollgruppe	Signifikanz
Wisconsin-Studie	0 von 56	0 von 48	nicht signifikant
UK/Wales-Studie	0 von 58	4 von 44	signifikant
Australien 1	4 von 56	7 von 55	nicht signifikant

Italien 2	2 von 126	18 von 152	signifikant p=0,0008
Frankreich	0 von 77	3 von 36	nicht signifikant

### Fazit zur Mortalität

Eine belastbare Aussage darüber, ob ein Neugeborenen Screening auf Mukoviszidose die Mortalität beeinflusst, lässt sich derzeit aus der relevanten Literatur nicht ableiten. Die Gründe hierfür sind die für diesen Endpunkt zu kleinen Stichproben und die Tatsache, dass sich die Lebenserwartung von CF-Kindern durch neue Therapien in den letzten beiden Jahrzehnten erheblich verlängert hat.

### 8.2.2.2 Endpunkt Morbidität – körperliche Entwicklung

Vier der fünf Studien, die den Endpunkt körperliche Entwicklung untersuchten, fanden signifikante Unterschiede zumindest in einigen Operationalisierungsvarianten bzw. zu einigen Beobachtungszeitpunkten (vgl. auch Tabelle 6: Endpunkt körperliche Entwicklung). Nur die Wales-Studie konnte keine Unterschiede nachweisen. Aus den Ergebnissen lässt sich nicht ableiten, inwieweit die Unterschiede zwischen Screeninggruppe und Kontrollgruppe klinisch relevant sind.

Tabelle 6: Endpunkt körperliche Entwicklung

Studie	Körperliche Entwicklung
Wisconsin-Studie	Z-Scores für Größe und Gewicht und Anteil unter der 10. Perzentile sig. besser in Screeninggruppe
UK/Wales-Studie	kein Unterschied für Größe und Gewicht
Australien 1	Unterschiede für Größe und Gewicht an einigen Messzeitpunkten Shwachman-Index bei gescreenten Kindern sig. besser
Italien 1	Z-Scores für Größe und Gewicht sig. besser in Screeningkohorte, kein Unterschied im BMI
Frankreich	Z-Scores für Größe und Gewicht sig. besser in Screeninggruppe (nicht zu allen Messzeitpunkten) Shwachman-Index bei gescreenten Kindern sig. besser

### Fazit körperliche Entwicklung

Der Unterschied in den Variablen der körperlichen Entwicklung zugunsten der Screeninggruppe kann als Hinweis auf einen Nutzen des Screenings in diesem Bereich gewertet werden.

### 8.2.2.2.3 Endpunkt Morbidität – Lungenfunktion

Für die verschiedenen Operationalisierungen des Endpunktes Lungenfunktion fielen die Ergebnisse der Studien unterschiedlich aus (vgl. auch Tabelle 7: Endpunkt Lungenfunktion). Von den drei Studien, die Lungenfunktionstests zwischen den Gruppen verglichen, zeigte die Wisconsin-Studie und die französische Studie keine signifikanten Unterschiede, die australische Studie aus New South Wales signifikant bessere Werte für die Screeninggruppe. Für das Alter bei der ersten Infektion mit *P. aeruginosa* wiesen die Wisconsin-Studie und die italienische Studie aus Piemont signifikant frühere Infektionen für die Screeninggruppe nach. Die französische Studie zeigte dagegen keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Wahrscheinlich als Folge der früheren *P. aeruginosa*-Infektionen zeigte die Wisconsin-Studie ab einem Alter von sechs Jahren schlechtere Ergebnisse im Wisconsin-Röntgen-Score für die Screeninggruppe. Die zweite australische Studie aus Queensland zeigte wiederum signifikant weniger behandlungsbedürftige Atemwegsinfektionen im ersten Lebensjahr für die Screeninggruppe.

Tabelle 7: Endpunkt Lungenfunktion

Studie	Lungenfunktion
Wisconsin-Studie	Röntgenscores der Lunge sig. schlechter in Screeninggruppe sig. frühere Infektion mit <i>P. aeruginosa</i> in Screeninggruppe kein Unterschied in Lungenfunktionsparametern
Australien 1	sig. bessere Lungenfunktionsparameter (FEV <sub>1</sub> , FVC, FEF <sub>25-75</sub> )
Australien 2	sig. weniger behandlungsbedürftige Atemwegsinfektionen im 1. Jahr in Screeningkohorte
Italien 1	sig. frühere Infektion mit <i>P. aeruginosa</i> in der Screeninggruppe
Frankreich	keine Unterschiede für FEV <sub>1</sub> und <i>P. aeruginosa</i>

### Fazit Lungenfunktion

In der gemeinsamen Betrachtung der Studien lässt sich keine abschließende Aussage darüber machen, ob ein Neugeborenencreening auf Mukoviszidose einen positiven Effekt auf die Entwicklung der Lungenfunktion hat. Die Ergebnisse hierzu sind widersprüchlich. Die Wisconsin-Studie gibt einen Hinweis darauf, dass schlechte hygienische Bedingungen in den behandelnden Einrichtungen sich gerade für die sehr jungen Kinder einer gescreenten Population negativ auswirken können.

### 8.2.2.2.4 Weitere patientenrelevante Endpunkte

In der Wisconsin-Studie wurden die Endpunkte kognitive Entwicklung und Lebensqualität untersucht. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Vergleiche hatten aber aufgrund der geringen Teilnehmerzahl nur eine eingeschränkte statistische Power.

Drei Studien untersuchten Häufigkeit oder Länge von stationären Behandlungen in den ersten Lebensjahren. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick:

Tabelle 8: Endpunkt Krankenhausbehandlung

Studie	Krankenhaustage/behandlungen
UK/Wales-Studie	sig. weniger Krankenhaustage und -einweisungen im ersten Lebensjahr in der Screeninggruppe
Australien1/New South Wales	sig. weniger Krankenhaustage im ersten Lebensjahr
Australien2/Queensland	kein Unterschied in den Krankenseinweisungen zwischen den Gruppen in den ersten 2 Lebensjahren

Während die Wales-Studie und die australische Studie in New South Wales signifikant weniger Krankenhaustage im ersten Lebensjahr in der gescreenten Gruppe beobachteten, fand die australische Studie in Queensland keine signifikanten Unterschiede in den ersten beiden Lebensjahren. Aufgrund der eingeschränkten Validität dieser Studien ist derzeit eine endgültige Aussage zu diesem Endpunkt nicht möglich.

#### 8.2.2.2.5 Endpunkte für mögliche Schäden durch ein Screening

In den untersuchten Studien wurden keine negativen Endpunkte zwischen den beiden Gruppen verglichen. Das unerwartete frühere Auftreten einer *P. aeruginosa*-Infektion bei den gescreenten Kindern in der Wisconsin-Studie muss als Schaden gewertet werden. In dieser Studie lag durch das veraltete Behandlungszentrum allerdings eine besondere Situation vor, die wahrscheinlich nicht auf die heutige Behandlungssituation in Deutschland übertragen werden kann.

## **8.3 Auswertung von Studien zur diagnostischen Genauigkeit von Screeningtests auf Cystische Fibrose**

### **8.3.1 Hintergrund zu Testverfahren**

Immunreaktives Trypsin wurde zuerst von Crossley 1979 als Screeningtest für Cystische Fibrose vorgeschlagen. IRT ist ein indirekter Marker für die Schädigung des Pankreas, die bei den meisten Neugeborenen mit CF vorliegt. Allerdings wird dem IRT ein geringer positiver prädiktiver Wert zugeschrieben, da der Test bzgl. CF nicht sehr trennscharf ist (zahlreiche Falschpositive durch geringere Spezifität in der ersten Lebenswoche im Vergleich zur Bestimmung nach 3-5 Wochen - siehe Wilcken 1995). Seit 2001 soll der IRT-Wert international gut vergleichbar sein (mündliche Kommunikation Dr. Stopsack, 2008).

Als Bestätigungstest / Goldstandard wird allgemein der sog. Schweißtest angesehen: es handelt sich um die Chloridbestimmung mittels Pilocarpin-Iontophorese. Pilocarpin regt die Schweißproduktion an, der Schweiß wird über 30 Minuten gesammelt und dann auf die Chloridionenkonzentration untersucht. Positiv ist der Test bei einer Chloridionenkonzentration von  $\geq 60 \text{ mmol/l}$  (teilweise werden geringere Grenzwerte angesetzt). Es werden allerdings auch Fälle berichtet, bei denen trotz positiver DNA-Analyse der Schweißtest negativ ausfällt. Da der Schweißtest aufwändig und für die Eltern belastend ist, streben Screeningprogramme an, möglichst wenig Säuglinge einem Schweißtest zuzuführen.

IRT wird in vielen Screeningprogrammen (bei positivem Ergebnis) durch einen DNA-Test ergänzt, um die Anzahl der Falschpositiven zu reduzieren. Die für die meisten CF-Fälle verantwortliche Mutation  $\Delta F508$  ist seit 1989 bekannt. Allerdings entsteht dann das Problem, dass Mutationsträger (Carrier) identifiziert werden. Welche Mutationen außer  $\Delta F508$  durch die DNA-Analyse noch erfasst werden, variiert von Programm zu Programm und ist Gegenstand zahlreicher Studien.

Weitere Suchtests, die in Studien untersucht werden, sind die Mekonium-Laktaseaktivität (Castellani 1997) und ein erhöhtes Pankreatitis-assoziiertes Protein (PAP) (Iovanna et al. 1994). Während die Mekonium-Laktaseaktivität offenbar nicht weiter verfolgt wird, ist PAP Gegenstand aktueller Studien.<sup>1</sup> PAP wird vom Pankreas nur bei Erkrankungen (z.B. akute Pankreatitis) produziert, ist also nicht spezifisch für CF, aber regelmäßig bei CF erhöht und wird in Kombination mit dem IRT anstelle von DNA-Mutationsanalysen eingesetzt. Hierdurch soll das Problem der Carrier-Detektion reduziert werden, zudem soll PAP Kosten sparen im Vergleich zur DNA-Analyse (Sarles 1999 und Sarles 2005).

---

<sup>1</sup> Vgl. gesonderte Auswertung für IRT-PAP-Strategien in Abschnitt 8.5.4.



### 8.3.2 Studienpool<sup>2</sup>

Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden insgesamt 17 Studien mit 23 Vergleichen zur diagnostischen Genauigkeit ausgewertet (Tabelle 9: Übersicht der Studien zur diagnostischen Genauigkeit). Die Studien wurden im Zeitraum 1982 bis 2007 publiziert. Vier Studien stammten aus den USA (Wisconsin, Colorado, Massachusetts), 10 aus Europa (Deutschland, England, Frankreich, Italien, Österreich, Schweden) sowie drei aus Australien (South Australia, New South Wales, Queensland).

Tabelle 9: Übersicht der Studien zur diagnostischen Genauigkeit

Studie	Land	Screeningstrategie	N
Borgström 1982	Schweden	IRT	22/132
Bowling 1987	Australien	IRT/IRT	16.500
Castellani 1997	Italien	IRT/Lact/IRT; IRT/Lact/DNA; IRT/DNA	95.553
Comeau 2004	USA	IRT/DNA (single, multiple), <i>failsafe</i>	323.506
Doull 2007	England	IRT/DNA	295.247
Gregg 1997	USA	IRT; IRT/DNA	325.170
Hammond 1991	USA	IRT/IRT	279.399
Heeley 1982	England	IRT/IRT	14.000
Larsen 1994	Österreich	IRT; IRT/DNA	19.992
Narzi 2002	Italien	IRT/IRT; IRT/DNA/IRT	200.000
Ploier 1991	Österreich	IRT	4.507
Pollitt 1997	England	IRT/DNA/IRT; IRT/DNA	437.859
Ranieri 1994	Australien	IRT/DNA	88.752
Rock 1990	USA	IRT	114.962
Sarles 2005	Frankreich	IRT/PAP; IRT/DNA ( <i>failsafe</i> )	204.749
Wilcken 1995	Australien	IRT/IRT; IRT/DNA	1.204.000
Wunderlich 2000	Deutschland	IRT/DNA	49.926

Insgesamt wurden sechs verschiedene Teststrategien untersucht, zwei davon jeweils mit einer Variation (Tabelle 10: Übersicht der Studien nach der jeweils untersuchten Teststrategie). Eine Beschreibung der jeweiligen Teststrategie findet sich bei der Darstellung der einzelnen Studien. Die Ergebnisse zur diagnostischen Genauigkeit sind in Tabelle 11: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse zur diagnostischen Genauigkeit nach Teststrategie im Überblick dargestellt.

Tabelle 10: Übersicht der Studien nach der jeweils untersuchten Teststrategie

Teststrategie	Studien	N
IRT alleine	Borgström 1982, Gregg 1997, Larsen 1994, Ploier 1991, (Rock 1990)	245.513
IRT/IRT	Bowling 1987, Hammond 1991, Heeley 1982, Narzi 2002, Wilcken 1995	1.376.743
IRT/DNA <u>ohne</u> <i>failsafe</i>	Castellani 1997, Doull 2007, Gregg 1997, Pollitt 1997, Ranieri 1994, Wilcken 1995, Wunderlich 2000	1.339.386
IRT/DNA <u>mit</u> <i>failsafe</i>	Comeau 2004, Sarles 2005	265.610

<sup>2</sup> Gesonderte Auswertung für IRT-PAP-Strategien in Abschnitt 8.5.4.

IRT/DNA/IRT	Narzi 2002, Pollitt 1997	176.817
IRT/Lact/IRT IRT/Lact/DNA	bzw. Castellani 1997	95.553
IRT/PAP	Sarles 2005	204.743

Tabelle 11: Tabellarische Darstellung der Ergebnisse zur diagnostischen Genauigkeit nach Teststrategie

	TP	FP	FN	TN	Sensitivität (95%-CI)	Spezifität (95%-CI)
<b>IRT alleine</b>						
Borgström 1982	15	1	5	131	0,75 (0,51;0,91)	0,99 (0,96;1,00)
Gregg 1997	46	323	9	220.484	0,84 (0,71;0,92)	1,00 (1,00;1,00)
Larsen 1994	11	108	1	19.872	0,92 (0,62;1,00)	0,99 (0,99;1,00)
Ploier 1991	2	73	0	4.432	1,0 (0,16;1,00)	0,98 (0,98;0,99)
<b>IRT/IRT</b>						
Bowling 1987	7	89	0	16.404	1,0 (0,59;1,00)	0,99 (0,99;1,00)
Hammond 1991	54	73	7	279.265	0,89 (0,78;0,95)	1,0 (1,00;1,00)
Heeley 1982	5	23	0	13.972	1,0 (0,48;1,00)	1,0 (1,00;1,00)
Narzi 2002	16	687	5	51.136	0,76 (0,53;0,92)	0,99 (0,99;0,99)
Wilcken 1995	389	335	30	1.014.246	0,93 (0,90;0,95)	1,0 (1,00;1,00)
<b>IRT/DNA ohne failsafe</b>						
Castellani 1997	32	22	2	95.497	0,94 (0,80;0,99)	1,0 (1,00;1,00)
Doull 2007	110	1.434	4	293.699	0,96 (0,91;0,99)	1,0 (0,99;1,00)
Gregg 1997	21	111	1	104.175	0,95 (0,77;1,00)	1,0 (1,00;1,00)
Pollitt 1997	80	1.761	6	310.005	0,93 (0,85;0,97)	0,99 (0,99;0,99)
Ranieri 1994	29	975	0	87.748	1,0 (0,88;1,00)	0,99 (0,99;0,99)
Wilcken 1995	61	102	1	188.836	0,98 (0,91;1,00)	1,0 (1,00;1,00)
Wunderlich 2000	8	571	0	49.347	1,0 (0,63;1,00)	0,99 (0,99;0,99)
<b>IRT/DNA mit failsafe</b>						
Comeau 2004	90	867	2	264.651	0,98 (0,92;1,00)	1,0 (1,00;1,00)
Sarles 2005	46	1.129	2	203.571	0,96 (0,86;0,99)	0,99 (0,99;0,99)
<b>IRT/DNA/IRT</b>						
Narzi 2002	20	683	1	51.140	0,95 (0,76;1,00)	0,99 (0,99;0,99)
Pollitt 1997	44	682	3	124.244	0,94 (0,82;0,99)	0,99 (0,99;0,99)
<b>IRT/Lact/IRT bzw. IRT/Lact/DNA</b>						
Castellani 1997	34	44	0	95.475	1,0 (0,99;1,00)	1,0 (1,00;1,00)
Castellani 1997	32	145	2	95.374	0,94 (0,80;0,99)	1,0 (1,00;1,00)
<b>IRT/PAP</b>						
Sarles 2005	43	3.847	0	200.853	1,0 (0,92;1,00)	0,98 (0,98;0,98)

Legende: TP = richtigpositiv, FP = falschpositiv, FN = falschnegativ, TN = richtignegativ; CI = Konfidenzintervall

Die Berechnung der Testgenauigkeit und der Konfidenzintervalle erfolgte mit Hilfe der Software Review Manager Version 5.

### 8.3.2.1 IRT alleine

Bei dieser Teststrategie wird bei positivem IRT-Test ein Schweißtest als Bestätigungstest durchgeführt. Der Nachteil besteht darin, dass zahlreiche falschpositiv Getestete dem aufwändigen Schweißtest unterzogen werden müssen, der positiv prädiktive Wert (PPV) ist (trotz nominell hoher Spezifität) vergleichsweise gering, d.h. die meisten positiven Fälle sind falschpositiv.

Für den alleinigen Einsatz des IRT-Tests wurden 4 Studien mit insgesamt 4 Publikationen ausgewertet (Borgström 1982, Gregg 1997, Larsen 1994, Ploier 1991, Rock 1990).

Bei der Studie von Borgström 1982 handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie an Blutproben bei Kindern, die um den 5. Lebenstag auf PKU gescreent wurden. Die CF-Fälle wurden aus einem schwedischen CF-Register selektiert. Für jeden Fall wurden 6 gesunde Kontrollen mit quasi-identischem Geburtsdatum gesucht. Ziel war es, die Stabilität der IRT-Werte über die Zeit von bis zu 5 Jahren an einer Stichprobe von 75 zufällig ausgewählten Blutproben gesunder Kontrollen zu überprüfen. Es werden durchschnittliche IRT-Werte für Fälle und Kontrollen ermittelt (Fälle:  $147 \pm 88$   $\mu\text{g/l}$ ; Kontrollen:  $42 \pm 19$   $\mu\text{g/l}$ ) und daraus wurde die Testgenauigkeit retrospektiv errechnet. Da die untersuchten Blutproben schon älter waren, ist nicht auszuschließen, dass die falschnegativen Fälle auf den mit der Zeit nicht mehr valide messbaren IRT-Wert zurückgehen.

Die Publikationen von Rock 1990 und Gregg 1997 berichten Ergebnisse aus der Wisconsin-Studie. Hier wurden die bei Gregg berichteten Ergebnisse ausgewertet, die auch die Ergebnisse der Rock-Publikation umfassen. Es handelt sich um den Vergleich von zwei Screeningprotokollen in der Wisconsin-Studie: IRT-Schweißtest (1986-1991) vs. IRT+DNA-Schweißtest (1991-1994) im Rahmen der randomisierten Screeningstudie auf CF im US-Bundesstaat Wisconsin. Insgesamt wurden 325.170 Neugeborene untersucht. IRT wurde mittels RIA aus Guthrie-Karten bestimmt, die im Median nach 2 Lebenstagen angelegt wurden. Im ersten Screeningprotokoll (1986-1991) wurde der Grenzwert auf  $\geq 180 \mu\text{g/l}$  festgelegt, im zweiten Zeitraum (1991-1994) aber auf  $\geq 110 \mu\text{g/l}$  abgesenkt. In der zweiten Testperiode wurde bei positivem IRT eine Mutationsanalyse auf  $\Delta\text{F508}$  angeschlossen (positiv bei mindestens einem Allel mit der Mutation). In beiden Protokollen wurde bei positivem Screeningtest ein Bestätigungstest mittels Schweißtest (positiv bei  $\geq 60$   $\text{mmol/l}$ ) angeschlossen.

Eine prospektive Studie (IRT/Schweißtest) wurde mit einer retrospektiven DNA-Analyse in einer Teilstichprobe von 19.992 Neugeborenen in 6 Wiener Geburtskliniken von 1988 bis 1991 von Larsen 1994 durchgeführt (s.u.). Der IRT-Grenzwert wurde zunächst auf  $900 \text{ng/ml}$ , ab Juni 1989 auf  $750 \text{ng/ml}$  festgelegt. Über einen Zeitraum von 6 Monaten wurden retrospektiv die Proben von Kindern mit IRT über dem Grenzwert ( $N=22$ ) auf  $\Delta\text{F508}$  aus derselben Blutprobe getestet, aus der auch IRT bestimmt wurde. Ein Schweißtest wurde nur bei 74% der Babies durchgeführt. Nach Angaben der Autoren wurden keine weiteren falschnegativen Kinder bzw. CF unter denjenigen, die nicht zum Schweißtest erschienen waren, entdeckt.

Bei der Studie von Ploier 1991 handelt es sich um die Auswertung einer IRT/Schweißtest-Screeningstrategie im Rahmen der Neugeborenenuntersuchung in einer österreichischen Geburtsklinik. 4.507 Neugeborene wurden zwischen 1987 und 1989 untersucht. IRT wurde aus dem Nabelschnurblut bestimmt, der Grenzwert ist daher nicht mit anderen Studien vergleichbar. Es ist unklar, ob systematisch nach falschnegativen Befunden recherchiert wurde.

**Fazit:** Die Studien waren hinsichtlich des Studiendesigns sehr heterogen, eine Metaanalyse erschien daher nicht sinnvoll. Zudem ist diese Teststrategie heute obsolet und nur noch von historischem Interesse. Die Sensitivität bewegte sich zwischen 75 und 100%, die Spezifität zwischen 98 und 100%.

### 8.3.2.2 IRT/IRT

Wenn der initiale IRT-Wert den Grenzwert bzw. die festgelegte Perzentile übersteigt, wird nach zwei bis vier Wochen ein erneuter IRT bestimmt (neue Blutprobe). Bei dieser Teststrategie fällt der PPV höher aus, dennoch wird eine hohe Zahl von Schweißtests notwendig und die Zeit bis zur endgültigen Diagnose verlängert sich.

Zu dieser Teststrategie wurden fünf Studien zwischen 1982 und 2002 publiziert (Bowling 1987, Hammond 1991, Heeley 1982, Narzi 2002, Wilcken 1995), davon 3 mit historischen Vergleichsgruppen (Bowling, Narzi, Wilcken). Die Daten wurden im Zeitraum 1980 bis 1992 erhoben. In allen Studien wurden IRT-Retests 3-15 Wochen nach dem ersten erhöhten IRT und ein Schweißtest nur nach persistierend hohem IRT durchgeführt.

In der Publikation von Bowling 1987 wird über eine retrospektive und eine prospektive australische Studie zu einem neu entwickelten Enzymimmunoassay (EIA) mit monoklonalen Antikörpern gegen Trypsinogen zur Diagnose der CF berichtet. Hier wurden nur die Ergebnisse des prospektiven Studienteils ausgewertet, in dem 16.500 Neugeborene über ein halbes Jahr jeweils am 5. Lebenstag getestet wurden. Der Grenzwert betrug  $>140\mu\text{g/l}$ . Der Retest wurde nach jeweils einem Monat durchgeführt. Es finden sich keine Angaben zu Falschnegativen, so dass die Angaben zur Sensitivität unsicher sind. Es handelt sich eher um eine Machbarkeitsstudie.

Hammond 1991 berichten über die Auswertung von Screeninguntersuchungen im US-Bundesstaat Colorado aus den Jahren 1982 bis 1987. Insgesamt wurden 279.399 Neugeborene gescreent. Der Grenzwert lag bei  $\geq 140\mu\text{g/l}$ . Bei initial erhöhtem IRT wurde innerhalb von 2-8 Wochen ein Retest an einer neuen Blutprobe mit einem erniedrigten Grenzwert von  $80\mu\text{g/l}$  (bis Ende 1983  $120\mu\text{g/l}$ ) durchgeführt. Es ist unklar, wie viele Neugeborene nicht gescreent wurden (Teilnahmequote). Die Grenzwerte für IRT waren vergleichsweise hoch (niedrigere Sensitivität).

In der Publikation von Heeley 1982 werden Ergebnisse aus einem lokalen Screeningprogramm in East Anglia, England über einen Zeitraum von einem Jahr berichtet. 14.000 Fersenblutproben wurden untersucht. Neugeborene mit Mekoniumileus wurden in die Auswertung eingeschlossen. Der Grenzwert wurde auf  $80\text{ng/ml}$  (etwa 99,8. Perzentile) festgelegt. Die Publikation berichtet viele Details nicht (genau), z.B. wann genau die Studie durchgeführt wurde oder in welchem Zeitraum nach einem positiven IRT ein Schweißtest erfolgte.

In der Studie von Narzi 2002 wird eine IRT/IRT-Screeningstrategie mit einer IRT/DNA/IRT-Strategie in der Region Lazio (Rom) verglichen. 200.000 Neugeborene wurden in der Zeit von 1992 bis 2000, unterteilt in ein zweistufiges Protokoll von 1992 bis August 1998 und ein dreistufiges Protokoll von September 1998 bis 2000 untersucht. Da exakte Zahlen für den Gesamtzeitraum nicht angegeben sind, wurden nur die Daten aus der Tabelle 1 für den Zeitraum von September 1998 bis September 2000 ausgewertet. In diesem Zeitraum wurden 51.844 Neugeborene getestet. Der Grenzwert wurde auf  $80\text{ng/ml}$  (bis August 1998) bzw. variabel (ab September 1998) festgelegt, was dem Mittelwert plus 3 SD entsprach. Für den Retest wurde (bis August 1998) ein Grenzwert von  $60\text{ng/ml}$  festgelegt, ab September 1998 wurde ebenfalls ein variabler Wert (Mittelwert plus 2 SD) verwendet. Es fehlen Angaben,

wie Falschnegative identifiziert wurden. Eine eindeutige Differenzierung in symptomatische und asymptomatische CF-Fälle fehlt, insbesondere ist unklar, ob symptomatische Fälle in Tabelle 1 enthalten sind. Es ist nicht angegeben, wie viele Neugeborene einen Mekoniumileus hatten.

Wilcken 1995 berichten über die Ergebnisse des CF-Screeningprogramms in New South Wales, Australien über einen Zeitraum von 13,5 Jahren. Es handelt sich ebenfalls um einen historischen Vergleich eines IRT/IRT-Protokolls (1981-1992) mit einem IRT/DNA-Protokoll (seit 1993). Mit dem IRT/IRT-Protokoll wurden 1.015.000 Neugeborene gescreent. Dieselbe initiale Blutprobe mit einem Wert  $>98.$  Perzentile (oberste 2%) wurde erneut getestet und als positiv gewertet, wenn der IRT-Wert innerhalb der obersten 0,7% ( $>99,3.$  Perzentile) lag. Dann wurde innerhalb von 3-6 Wochen eine weitere Blutprobe entnommen. Aufwändig wurden nach Falschnegativen gesucht, u.a. per systematischer Suche bei allen CF-Kliniken in New South Wales und Australian Capital Territory sowie in allen großen Labors, die Schweißtests durchführen sowie in CF-Kliniken anderer Provinzen. Der zweite IRT-Test wurde zwar innerhalb der ersten 6 Wochen geplant, so dass der bekannte Abfall nach 6 Wochen keinen Einfluss auf den PPV haben sollte. Dennoch wurde ein Teil der Tests doch später durchgeführt, so dass die Autoren ein Viertel der Falschnegativen auf diesen Umstand zurückführen.

**Fazit:** Auch hier erschien eine Metaanalyse nicht sinnvoll. Die Sensitivität lag zwischen 76 - 100%, die Spezifität bei 99 - 100%, der PPV zwischen 2,3 - 53,7%.

### 8.3.2.3 IRT/DNA (ohne *failsafe*)

Bei dieser Teststrategie wird bei erhöhtem IRT-Wert aus derselben Blutprobe eine DNA-Analyse durchgeführt. Der Vorteil besteht im Zeitgewinn gegenüber der IRT/IRT-Strategie. Ein Nachteil besteht darin, dass auch Heterozygote identifiziert werden, so dass ein zusätzlicher Aufwand für die genetische Beratung entsteht. Die Anzahl der Mutationen (neben der des  $\Delta F508$ -Gens), nach denen mittels DNA-Analyse gesucht wird, muss der jeweiligen ethnischen Zusammensetzung der Bevölkerung angepasst werden. Bei sehr seltenen Kombinationen von zwei mutierten Allelen, die nicht in dem Testkit enthalten sind, wird allerdings das Ergebnis falschnegativ. Wird ein mutiertes Allel nachgewiesen, ist eine weiterführende Diagnostik bzw. ein Schweißtest zur Diagnosesicherung erforderlich.

Zu dieser Teststrategie wurden 7 Studien, publiziert zwischen 1994 und 2007, ausgewertet (Castellani 1997, Doull 2007, Gregg 1997, Pollitt 1997, Ranieri 1994, Wilcken 1995, Wunderlich 2000). In den Studien wurden zwischen 1 und 31 Mutationen untersucht. Die Daten einer Studie, die ebenfalls einen DNA-Test verwendete, waren für diese Teststrategie nicht auswertbar (Larsen 1994).

In der Studie von Castellani 1997 wurden Daten von insgesamt 95.553 Neugeborenen aus 95 Krankenhäusern in Nordostitalien aus dem Zweijahreszeitraum 1993-1994 ausgewertet. In einem retrospektiven Vergleich wurden mehrere Teststrategien miteinander verglichen. Bei einem IRT  $\geq 100\mu\text{g/l}$  erfolgte eine Mutationsanalyse für die drei häufigsten Mutationen ( $\Delta F508$ , R1162X, N1303K) und die Messung der Mekonium-Laktaseaktivität. Bei positiver Mutationsanalyse wurde sofort ein Schweißtest angeschlossen, sonst nur bei positivem Laktasetest. Bei negativem Laktasetest und

negativer Mutationsanalyse erfolgte kein Schweißtest, es sei denn der IRT lag  $\geq 130\mu\text{g/l}$ . Die Ergebnisse für die Teststrategie mit Laktasetest werden unten berichtet. Es handelt sich um eine verwirrende Darstellung der Teststrategien. Es wird nicht geschildert, wie Falschnegative identifiziert wurden, allerdings konstatieren die Autoren, dass keine weiteren Fälle bekannt geworden sind.

Doull 2007 beschreiben die Erfahrungen mit dem IRT/DNA-Screeningprotokoll in Wales, UK seit 1996. Bis 2005 wurden 295.247 Neugeborene untersucht. Bei Überschreiten des Grenzwerts von 60ng/ml (die höchsten 0,52%) erfolgt eine Wiederholungsmessung am nächsten Tag. Eine DNA-Mutationsanalyse wird durchgeführt, wenn einer der beiden Werte über 70ng/ml liegt. Ein Schweißtest wird durchgeführt, wenn eine oder zwei Mutationen detektiert werden. Seit dem Jahr 2000 werden 31 Mutationen analysiert, womit 96,6% der CF-Mutationen in Wales erkannt werden können. Ungewöhnlich an dem Protokoll ist, dass trotz homozygoter DNA-Mutationen Schweißtests durchgeführt wurden.

Die Studien von Gregg 1997, Larsen 1994 und Wilcken 1995 wurden bereits beschrieben.

In der Studie von Pollitt 1997 wurde ein Vergleich eines dreischrittigen Screeningprotokolls (IRT/DNA/Heterozygote-IRT) mit einem zweischrittigen Protokoll in einer früheren Beobachtungsperiode (IRT/DNA auf  $\Delta\text{F508}$ ) in der Region Trent, UK mit dem Ziel durchgeführt, eine möglichst geringe Belastung der Eltern durch eine Reduktion von zweiten Blutproben und der Durchführung von Schweißtests zu erreichen. 437.859 Neugeborene wurden von 1989 bis 1996 untersucht, davon 311.857 in der ersten Beobachtungsperiode, 125.973 in der zweiten. Im IRT/DNA-Protokoll wurde bei Überschreiten des IRT-Grenzwerts von 90ng/ml (entsprechend einem Cut-off von 99,4%) innerhalb von 27 Tagen eine zweite Blutprobe entnommen und die IRT-Messung wiederholt. Wenn der zweite IRT  $>80\text{ng/ml}$  lag, wurde ein Schweißtest durchgeführt. Außerdem wurden retrospektiv bei der Mehrzahl der IRT-Positiven DNA-Analysen vorgenommen.

Ranieri 1994 evaluierten den Nutzen (Sensitivität, geringe Recallquote) einer IRT/DNA-Screeningstrategie in Adelaide, Südaustralien. Zwischen 1989 und 1993 wurden 88.752 Neugeborene untersucht. IRT- und DNA-Tests wurden auch bei positiver Familienanamnese und bei Vorliegen von Mekoniumileus durchgeführt. Bei einem IRT oberhalb des Grenzwerts (99. Perzentile) wurde eine DNA-Analyse vorgenommen. Bei Homozygotie oder Compound-Heterozygoten wurde direkt mit CF-Therapie begonnen. Wurde nur eine Mutation entdeckt, wurde ein Schweißtest innerhalb der ersten 3-4 Lebenswochen durchgeführt. Bei Heterozygoten wurden auch den Eltern und Verwandten Gentests angeboten. Die DNA-Analyse wurde für die 5 häufigsten Mutationen durchgeführt ( $\Delta\text{F508}$ ,  $\Delta\text{I506}$ , G542X, G551D und R553X). Problematisch ist, dass die Autoren auch die Detektion symptomatischer CF-Fälle dem Effekt des Screeningprogramms zuschreiben. Es ist daher unklar, ob sich dadurch der mediane Diagnosezeitpunkt verändert.

Wunderlich 2000 präsentieren Ergebnisse eines Screeningprogramms im Regierungsbezirk Dresden anhand von 49.926 Neugeborenen im Zeitraum von 1996 bis

2000. Bei Überschreiten des IRT-Grenzwerts (70ng/ml, entsprechend 99. Perzentile) erfolgte eine DNA-Mutationsanalyse aus derselben Blutprobe für die drei häufigsten Mutationen ( $\Delta F508$ , G551D und R553X) und bei Mutationsnachweis ein Schweißtest. Nach mündlicher Auskunft der Autoren wurde bis Ende 2007 kein falschnegativer Fall bekannt.

**Fazit:** Die Studien weisen insgesamt eine große Heterogenität auf, so dass keine Metaanalyse durchgeführt werden konnte. Die Sensitivität bewegte sich zwischen 92 - 100%, die Spezifität zwischen 99 - 100%, der PPV reichte von 1,4 - 37,4%.

#### 8.3.2.4 IRT/DNA (mit *failsafe*)

Im Unterschied zur IRT/DNA-Teststrategie wird bei dieser Vorgehensweise bei positivem erstem IRT-Wert und negativer Mutationsanalyse ein zweiter IRT aus einer separaten Blutprobe bestimmt, um Betroffene mit nicht detektierten Mutationen zu erfassen.

In einer Publikation (Comeau 2004) wurde dieser Ansatz explizit untersucht. Ziel der Studie war es, die prädiktiven Vorhersagewerte für ein Screeningprogramm für CF basierend auf IRT mit singularer versus multipler DNA-Mutationsanalyse zu vergleichen sowie den Nutzen eines *failsafe*-Protokolls (IRT $\geq$ 99,8. tägliche Perzentile) zu untersuchen. Neugeborene in Massachusetts wurden im Rahmen eines Screeningprogramms am 2. Lebenstag im Laufe von 4 Jahren (1999-2003) auf CF getestet (erstes Protokoll von 2/1999 bis 10/1999: 57.896 Neugeborene, zweites Protokoll ab 11/1999 bis 2/2003: 265.610 Neugeborene). Im Laufe des Untersuchungszeitraums wurde das Screeningprotokoll zweimal geändert: a) nach 9 Monaten wurde der IRT-Cutoff von der 90. auf die 95. Perzentile erhöht; b) die Anzahl der analysierten Mutationen wurde nach 21 Monaten von 16 auf 27 erhöht. Durch die *failsafe*-Schleife wurden drei zusätzliche CF-Fälle identifiziert. Für 92 identifizierte CF-Fälle (nach dem zweiten Protokoll) wurden insgesamt 904 Carrier gefunden. Es wurden eine Sensitivität von 97,8%, Spezifität von 99,7% und ein PPV von 9,4% ermittelt.

Im Rahmen des französischen Neugeborenencreenings soll eine Strategie IRT/DNA-Mutationsanalyse mit einer Strategie IRT/PAP (s.u.) retrospektiv hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit verglichen werden (Sarles 2005). Zusätzlich wird eine Abschätzung der direkten medizinischen Kosten im Vergleich vorgenommen. Hierzu wurden Daten von 204.749 Neugeborenen von 2002 bis 2003 aus 5 Regionen ausgewertet. Bei erhöhtem IRT (>50ng/ml bis 2003 bzw. >65ng/ml danach) wurde eine DNA-Mutationsanalyse auf 20 Mutationen durchgeführt. Ein Schweißtest erfolgte, wenn 1 oder 2 Mutationen gefunden wurden. Der IRT-Wert wurde am 21. Lebenstag erneut gemessen, wenn keine Mutation gefunden wurde; dann erfolgte ein Schweißtest, wenn der IRT oberhalb von 45ng/ml lag. Die Sensitivität wurde mit 96% ermittelt, die Spezifität mit 99%.

**Fazit:** Eine Metaanalyse war ebenfalls nicht möglich. Die Testgenauigkeit liegt mit einer Sensitivität von 96 bzw. 97,8% und einer Spezifität von 99 bzw. 99,7% im Bereich der Teststrategie ohne *failsafe*-Verfahren.

### 8.3.2.5 IRT/DNA/IRT

Zwei Studien untersuchten die IRT/DNA/IRT-Strategie (Narzi 2002, Pollitt 1997, Beschreibungen s.o.). Im Gegensatz zur IRT/DNA-*fail/safe*-Strategie wird hierbei lediglich bei Detektion einer Mutation ein zweiter IRT-Test durchgeführt. In den beiden Studien wurden Sensitivitäten von 94-95%, eine Spezifität von 99% und ein PPV von 2,8-6,1% bestimmt.

**Fazit:** Für diese Strategie liegen zwei Studien vor, die eine mäßige Sensitivität und eine mit anderen Strategien vergleichbare Spezifität zeigen. Eine Metaanalyse war aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht möglich.

### 8.3.2.6 Weitere Teststrategien

In zwei bereits beschriebenen Studien (Castellani 1997, Sarles 2005) wurden insgesamt drei weitere Teststrategien untersucht.

Castellani 1997 verglichen im Rahmen eines laufenden Screeningprogramms in Nordost-Italien insgesamt drei Screeningstrategien. Neben der bereits oben dargestellten IRT/DNA-Strategie wurden zwei Teststrategien retrospektiv untersucht, die die Mekonium-Laktaseaktivität berücksichtigen. Bei einem IRT  $\geq 100\mu\text{g/l}$  erfolgte eine Mutationsanalyse für die drei häufigsten Mutationen ( $\Delta\text{F508}$ , R1162X, N1303K) sowie die Messung der Mekonium-Laktaseaktivität. Bei positiver Mutationsanalyse wurde sofort ein Schweißtest angeschlossen, sonst nur bei positiver Laktaseaktivität. Bei negativem Laktasetest und negativer Mutationsanalyse erfolgte kein Schweißtest, es sei denn der IRT lag  $\geq 130\mu\text{g/l}$  (Retest-Strategie nach 1 Monat). Für die Auswertung der IRT/Lact/IRT- bzw. der IRT/Lact/DNA-Strategie wurden die Ergebnisse retrospektiv zugeordnet. Hieraus ergaben sich folgende Testgenauigkeiten: IRT/Lact/IRT: Sensitivität 94%, Spezifität 99,8%, PPV 18%; IRT/Lact/DNA: Sensitivität 100%, Spezifität 99,95%, PPV 43,6%. In der Publikation sind die Teststrategien verwirrend dargestellt. Es wird nicht geschildert, wie Falschnegative identifiziert wurden, allerdings konstatieren die Autoren, dass keine weiteren Fälle bekannt geworden sind. Zu dieser Teststrategie fanden sich keine weiteren Studien.

Sarles 2005 verglichen im Rahmen des französischen Neugeborenen-Screeningprogramms eine IRT/DNA-Strategie mit einer IRT/PAP-Strategie hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit. Auch hier wurden retrospektive Zuordnungen vorgenommen, um verschiedene Strategien miteinander zu vergleichen. IRT und PAP wurden aus derselben Screeningkarte bestimmt. Alle Neugeborenen wurden auf IRT getestet und bei Überschreiten eines Grenzwerts wurde zusätzlich PAP bestimmt. Ein Schweißtest wurde durchgeführt, wenn für beide Tests die Grenzwerte überschritten wurden. Die Grenzwerte für die IRT/PAP-Strategie wurden variiert ( $\geq 50\text{ng/ml}$  IRT und  $\geq 1,8\text{ng/ml}$  PAP vs.  $\geq 100\text{ng/ml}$  IRT und  $\geq 1,0\text{ng/ml}$  PAP), um die optimale Konstellation für Sensitivität und Spezifität zu erhalten. Die IRT-Grenzwerte waren  $>50\text{ng/ml}$  (bis Feb. 2003) bzw.  $>65\text{ng/ml}$  (ab Feb. 2003). Ein PAP-Grenzwert wurde nicht vorab festgelegt. Die Angaben im Abstrakt, Text und in der Ergebnistabelle 1 sind schwer nachvollziehbar und teilweise widersprüchlich. Die Sensitivität betrug 100%, die Spezifität 98,1% und der PPV lag bei 1,1%.



**Fazit:** Abschließende Aussagen zu diesen Teststrategien lassen sich derzeit nicht treffen.

### 8.3.2.7 Zusammenfassung

Die ausgewerteten Studien weisen eine erhebliche Heterogenität hinsichtlich Design, Anzahl Neugeborener, verwendeter Testverfahren und Grenzwerte sowie Anzahl untersuchter Mutationen auf. Teilweise wurden Fälle mit Mekoniumileus eingerechnet. Einige Studien weisen erhebliche Mängel in der Berichtsqualität auf (Details siehe Datenextraktionsbögen). Aufgrund der Heterogenität waren Metaanalysen nicht sinnvoll durchzuführen.

IRT alleine erweist sich in den Studien als nicht ausreichend sensitiv, außerdem produziert die Teststrategie „IRT alleine“ zu viele falschpositive Befunde, die Anzahl der erforderlichen Schweißtests ist hoch. Die Kombination mit einem weiteren Test (zweiter IRT, DNA-Mutationsanalyse) erhöht die Sensitivität und den PPV deutlich. Je nach Ausgestaltung der nachfolgenden Tests (zweite Screeningstufe, *failsafe*-Verfahren) kann die Zahl der erforderlichen confirmatorischen Schweißtests reduziert bzw. die Balance zwischen Sensitivität und confirmatorischen Untersuchungen optimiert werden. DNA-Mutationsanalysen führen zur zusätzlichen Identifikation von gesunden Heterozygoten (ca. 2 bis 10 pro entdecktem CF-Fall), so dass zusätzlicher humangenetischer Beratungs- bzw. Regelungsbedarf entsteht.

Die mit dem Screeningprogramm verbundene Intention der Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts kann bei Einhaltung des Screeningprotokolls erreicht werden.

## **8.4 Ergebnisse der Informationssynthesen**

### **8.4.1 Systematische Reviews und Health Technology Assessments**

Die Recherche in den HTA-Datenbanken erbrachte einen Cochrane-Review, einen weiteren systematischen Review und fünf HTA-Berichte. Weil die Langzeitergebnisse der relevanten Wisconsin-Studie im Jahr 2002 veröffentlicht wurden, werden hier die zwei systematischen Reviews und zwei HTAs dargestellt, die nach 2002 veröffentlicht bzw. aktualisiert wurden.

### **8.4.2 Systematische Reviews**

#### **8.4.2.1 Mérelle 2001 und Southern 2009**

Die Recherche ergab einen Cochrane-Review mit dem Titel: „Newborn screening for cystic fibrosis“, der erstmals 2001 von dem Autorenteam Mérelle, Dankert-Roelse, Dezateux, Nagelkerke und Southern veröffentlicht wurde. Ein aktuelles Update des Reviews wurde im Januar 2009 von demselben Autorenteam Southern, Mérelle, Dankert-Roelse und Nagelkerke (ohne Dezateux) veröffentlicht.

#### **Fragestellung und Methodik des Reviews:**

Es wurde nach randomisierten und quasirandomisierten Studien gesucht, die eine gescreente Neugeborenenkohorte mit einer nichtgescreenten Kohorte verglichen. Als primäre Endpunkte für die CF-Kinder wurden Lungenfunktionstests, Röntgenscores der Atemwege, Ernährungszustand und Überleben bzw. Alter bei Tod akzeptiert. Sekundäre Endpunkte waren respiratorische Infektionsrate(n), Nachweis chronischer Infektionen der Atemwege, Anzahl der Krankenhauseinweisungen, Anzahl der Krankenhaustage, Anzahl respiratorischer Komplikationen, Alter bei Diagnose eines Diabetes mellitus, Alter bei Auftreten einer Leberzirrhose, kognitiver Entwicklungsstatus, Lebensqualität, unerwünschte Nebenwirkungen des Screenings in der CF-Gruppe, z.B. verzögerte Diagnose bei falschnegativen Kindern oder Stigmatisierung von Kindern mit milder Krankheitsausprägung.

Zusätzlich wurden als primäre Endpunkte aller gescreenter Kinder unerwünschte Nebenwirkungen wie psychische Folgen eines falschpositiven Ergebnisses und gestörte familiäre Beziehungen aufgrund von falscher Kommunikation oder Deutung der Testergebnisse ausgewertet.

Die Literatursuche wurde in den Datenbanken Cystic Fibrosis Trials Register, Medline und EMBASE durchgeführt. Zusätzlich wurden die Inhaltsverzeichnisse der Zeitschriften Pediatric Pulmonology und Journal of Cystic Fibrosis durchsucht. Nach unveröffentlichten Daten wurde in den Abstraktbänden dreier internationaler Konferenzen zu CF gesucht.

Das Screening der in der Literaturrecherche identifizierten Studien folgte der Cochrane-Methodik.

#### **Eingeschlossene Studien und Ergebnisse:**

In diesem systematischen Review wurden zwei randomisierte Studien identifiziert und als Wisconsin Trial 1998 und UK Trial 1991 bezeichnet. Beide Studien gingen in die Auswertung ein. Folgende methodische Mängel wurden im UK Trial 1991 (=Wales-Studie) identifiziert:

Das Zustandekommen der wochenweise Randomisierung wird nicht erklärt, so dass das Risiko für Bias unklar bleibt. Die Allokation der randomisierten Zuteilung wird nicht beschrieben und wird deswegen als Risiko für Bias eingestuft.

Eine Verblindung wurde nicht beschrieben und wird als nicht einschätzbare Biasquelle gewertet.

Eine „intention-to-screen“ Analyse war nicht möglich.

Die Diagnose der CF-Fälle unterschied sich zwischen der Screening- und der Kontrollgruppe. Dies erhöht das Risiko für einen „ascertainment“ Bias.

Die Möglichkeit eines „lead-time“ Bias kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse des Reviews sind mit den Ergebnissen der Wisconsin-Veröffentlichungen und der Publikationen zur Wales-Studie identisch und werden hier nicht im Einzelnen aufgeführt.

#### **Fazit der Autoren:**

Die Autoren schlussfolgern, dass ein Screening auf Mukoviszidose die Erkrankten vor einem verzögerten Wachstum und Mangelernährung schützt. Die Mangelernährung könnte auch die kognitive Entwicklung beeinflussen. Die Autoren halten einen Nutzen für die Lungenfunktion in der frühen Kindheit für wahrscheinlich. Die Ergebnisse der Langzeitbeobachtungen sehen sie durch den Confounder Infektionsstatus und Pankreasfunktion beeinflusst.

#### **Fazit:**

Der Cochrane-Review Mérelle 2001 und sein Update Southern 2009 schließt nur randomisiert kontrollierte Studien ein. Er identifiziert die bereits in der Primärstudienanalyse bewerteten Studien aus Wisconsin und Wales. Die dargestellten Ergebnisse entsprechen deswegen den Ergebnissen der bereits in Kapitel 8.2 ausgewerteten RCTs. Zu den Ergebnissen für den Endpunkt Mortalität stellt der Cochrane-Review fest, dass zwar alle vier Todesfälle in der Wales-Studie bei ‚low-risk‘-Kindern auftraten, allerdings hätte ein Screening lediglich zwei dieser Fälle beeinflussen können, da die Diagnose jeweils bereits in den ersten Lebenswochen gestellt wurde (S. 9). In den Schlussfolgerungen zum Nutzen des Screenings insgesamt wird der Endpunkt Mortalität im Cochrane-Review nicht erwähnt.

#### **8.4.2.2 Grosse 2006**

Ein weiterer systematischer Review liegt mit der Veröffentlichung von Grosse 2006 mit dem Titel „Potential Impact of Newborn Screening for cystic Fibrosis on Child Survival: A Systematic Review and Analysis“ vor.

#### **Fragestellung und Methodik:**

In einer systematischen Literaturrecherche wurden Studien von 1997 bis 2003 in englischer oder französischer Sprache gesucht, die einen Zusammenhang zwischen Screening auf Mukoviszidose und Mortalität untersuchten.

#### **Ergebnisse:**

Es wurden 5 Studien identifiziert, die die Fragestellung als randomisierte oder nicht-randomisierte kontrollierte Studie untersuchten. Es handelt sich um die in der Primärstudienbewertung ebenfalls identifizierten Studien Wisconsin, Wales, Australien (New South Wales), Italien (Vergleich Venetien mit Sizilien), und Frankreich. Obwohl die Kritikpunkte an den Studien erkannt wurden, wurde mit den Studien, in denen

Todesfälle vorkamen eine gepoolte Metaanalyse durchgeführt, die zu einem signifikanten Unterschied in der CF-Mortalität zugunsten der Screeninggruppe führt. Die Metaanalyse beruht auf naivem Pooling unter Ausschluss der Daten der Wisconsin-Studie. Die italienische Studie brachte dabei mehr als die Hälfte der Todesfälle in den Pool ein. Dieses statistische Vorgehen ist für seine hohe Fehleranfälligkeit bekannt.

**Fazit der Autoren:**

Zusätzlich zu einer Verbesserung der Ernährungssituation, könnte ein Neugeborenen-screening auf Mukoviszidose auch das Überleben der Kinder verlängern. Die absolute Differenz in der Mortalität, obwohl von geringer Größe, ist vergleichbar mit anderen Neugeborenen-screeningprogrammen auf Erbkrankheiten.

**Fazit:**

Aufgrund der methodischen Mängel der eingeschlossenen Studien, insbesondere der italienischen Studie, und der statistischen Mängel eines naiven Poolings kann die Aussage der Autoren nicht nachvollzogen werden.

**8.4.3 HTA-Berichte**

Insgesamt wurden fünf HTA-Berichte bei der systematischen Recherche identifiziert (vgl. Tabelle 12: Übersicht über die identifizierten HTA-Berichte).

Zwei HTA Berichte wurden nach 2002 veröffentlicht, so dass ihre Ergebnisse die Langzeitauswertung der Wisconsin-Studie berücksichtigen. Die wesentlichen Ergebnisse dieser HTAs werden im Folgenden narrativ dargestellt.

Tabelle 12: Übersicht über die identifizierten HTA-Berichte

Quelle	Organisation	Thema	Schlussfolgerung
Serra-Prat 2000	CA HTA Kalifornien	Neugeborenen-screening auf Mukoviszidose	vor Wisconsin veröffentlicht
IHE 2007	IHE Kanada	Neugeborenen-screening auf Mukoviszidose	aus den eingeschlossenen Studien zum Nutzen eines Screenings auf CF wird ein Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich Ernährung und Wachstum abgeleitet, nicht aber für eine Verbesserung der Lungenfunktion. Kein Fazit hinsichtlich Einschluss der Methode
Murray1999	NHS	Screening auf Mukoviszidose (alle Screeningtypen)	vor Wisconsin veröffentlicht
PazValinas 2004	Spanien	Neugeborenen-screening auf	Fazit des Berichtes: Derzeit aufgrund mangelnder Evi-

		Mukoviszidose	denzlage keine Empfehlung für ein Neugeborenen-screening.
Pollit 1997	NHS	Neugeborenen-screening auf Stoffwechselerkrankungen	vor Wisconsin veröffentlicht

#### **8.4.3.1 IHE Report**

Der kanadische HTA "Screening Newborns for Cystic Fibrosis", der im Februar 2007 von Guo veröffentlicht wurde, untersucht die diagnostische Genauigkeit unterschiedlicher Screeningtests.

#### **Nutzen eines Screenings auf Mukoviszidose:**

Die Frage nach einem Nutzen des Screenings wird nur in der Einführung behandelt. Hier werden zwei systematische Reviews zitiert, der Cochrane-Review Mérelle 2001 und Grosse 2006, der z.T. von den gleichen Autoren wie die Wisconsin-Studienergebnisse veröffentlicht wurde. Die Ergebnisse der Reviews werden kurz zusammengefasst.

#### **Schadensaspekte eines Screenings:**

Auf die Frage nach einem Schaden durch das Screening wird ebenfalls kurz eingegangen, ohne dass eine systematische Literaturrecherche beschrieben wird. Eine eigene Schlussfolgerung hinsichtlich eines Nutzens oder Schadens des Neugeborenen-screenings auf Mukoviszidose zieht der HTA-Bericht nicht. Zu dieser Fragestellung wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

#### **Diagnostische Testkombination:**

Zu dieser Fragestellung wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Als mögliche Testkombinationen wurden vor dem Schweißtest, der die endgültige Diagnose bringt, IRT; IRT/IRT; IRT/DNA; IRT/DNA/IRT; IRT/PAP und IRT/Lactase identifiziert. Die Auswertung der diagnostischen Genauigkeit dieser Tests beruhte auf zwei systematischen Reviews und drei später veröffentlichten Primärstudien. Die systematischen Reviews wurden von der Catalan Agency for Health Technology Assessment (CAHTA) 2000 und von NHC R&D HTA Programm 1999 veröffentlicht. Die drei Primärstudien waren Sarles 2005, Narzi 2002 und Comeau 2004. Die eingeschlossenen Quellen wurden in diesem Bericht ebenfalls bewertet. Auf eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse wird an dieser Stelle verzichtet.

#### **Fazit der Autoren:**

Die Autoren folgern aus den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien, dass IRT/DNA/IRT die größte Sensitivität und Spezifität erreicht. Der Einschluss möglichst vieler Mutationen in den DNA-Test erhöht die Sensitivität, aber auch die Rate unerwünschter Träger-Identifikation. Die Kombination IRT/PAP limitiert die nötigen DNA-Tests mit ihren ethischen Problemen, aber die Evidenzlage ist derzeit noch zu gering, um tragfähige Schlussfolgerungen zu ziehen.

**Fazit:**

Der HTA-Bericht untersucht nur die Fragestellung der diagnostischen Genauigkeit verschiedener Testkombinationen auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche. Zu den Fragen nach Nutzen und Schaden werden lediglich einzelne Quellen zitiert. Alle relevanten Veröffentlichungen wurden in der eigenen Literaturrecherche dieses Reviews bereits identifiziert, so dass der HTA keine neuen Erkenntnisse beisteuert.

**8.4.3.2 PazValinas 2004**

**Fragestellung:**

Evaluation der Wirksamkeit des Neugeborenen Screenings auf zystische Fibrose im Hinblick auf die Reduktion von Mortalität und Morbidität. Es soll festgestellt werden, ob die Behandlung vor dem Auftreten von Symptomen bezüglich Überleben und / oder Lebensqualität einen Vorteil bietet.

**Methodik:**

Systematische Literaturübersicht auf der Basis einer umfassenden Recherche.

**Ergebnisse:**

Es wurden drei systematische Reviews zur Wirksamkeit des Neugeborenen CF-Screenings gefunden. Zusätzlich wurden 17 Primärstudien eingeschlossen. Die qualitativ hochwertigsten Studien sind die RCTs aus Wisconsin und Wales.

Die Detektion erfolgt mittels IRT und DNA, Bestätigungstest ist der Schweißtest. Die heute verwendeten Teststrategien weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität auf.

Die Ergebnisse aus den Wirksamkeitsstudien zeigen einen Vorteil hinsichtlich des Ernährungsstatus und der Lungenfunktion. Diese Ergebnisse stammen jedoch aus Studien mit relativ kurzer Nachbeobachtungszeit. Auch fehlen Ergebnisse zur Mortalität und (langfristigen) Morbidität.

Die ausgewerteten Studien zeigen allerdings Verzerrungen, so dass die Ergebnisse vorsichtig zu bewerten sind.

**Fazit der Autoren:**

Die CF ist eine ernst zu nehmende Erkrankung, die vor dem Auftreten von Symptomen mit den verfügbaren Screeningtests entdeckt werden kann. In den letzten Jahren hat sich die Lebenserwartung deutlich verbessert, was vermutlich auf die verbesserte Therapie zurückzuführen ist. Bisher konnte trotz zahlreicher vorliegender Untersuchungen nicht entschieden werden, ob ein CF-Screening empfohlen werden kann. Hierfür ist die Evidenz bisher unzureichend. Daher wird derzeit kein generelles Screening für alle Neugeborenen empfohlen. Alternativ kann ein Screening bei Neugeborenen mit erhöhtem Risiko erwogen werden.

**Fazit:**

Der vor fünf Jahren veröffentlichte HTA untersucht den medizinischen Nutzen eines Screenings auf Mukoviszidose auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche. Die Methodik erscheint angemessen. Alle identifizierten Studien wurden auch in der eigenen Recherche gefunden. Die Autoren kommen zu dem Fazit, dass aufgrund der mangelnden Evidenzlage ein bevölkerungsbezogenes Neugeborenen Screening nicht empfohlen werden kann.

#### **8.4.4 Zusammenfassendes Fazit aus den systematischen Reviews und HTA-Berichten**

Nach der Veröffentlichung der wichtigen Ergebnisse der Wisconsin-Studien 2002 konnten zwei systematische Reviews und zwei HTAs identifiziert werden, die den Nutzen eines Screenings auf Mukoviszidose oder die Testgüte unterschiedlicher Screeningverfahren bewerteten. Alle in den Übersichtsarbeiten verwendeten Einzelstudien wurden auch in der eigenen systematischen Literaturrecherche identifiziert und im Rahmen der Primärstudienanalyse extrahiert. Die beiden Metaanalysen in den systematischen Reviews bringen keine zusätzlichen Erkenntnisse, weil die Eine nur auf den Wisconsin-Daten beruht und die Andere mit inadäquaten statistischen Methoden durchgeführt wurde. Von den beiden relevanten HTA-Berichten bezieht sich einer auf die unterschiedlichen Testmethoden und empfiehlt eine Kombination aus IRT/DNA/IRT. Zu der generellen Frage nach der Einführung eines Screenings auf Mukoviszidose äußert er sich nicht. Der andere HTA sieht den Nutzen eines Screenings auf der Basis der vorliegenden Evidenz als nicht ausreichend bewiesen und empfiehlt derzeit kein bevölkerungsbezogenes Screening einzuführen.

Aus den systematischen Übersichtsarbeiten können keine zusätzlichen inhaltlichen Erkenntnisse zu der Primärstudienbewertung hinzugefügt werden.

### **8.5 Ergebnisse der ergänzenden Fragestellungen**

#### **8.5.1 Auswirkungen des Ernährungszustandes als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens**

In der Sitzung der AG Kinder-Richtlinien vom 10. September 2009 wurden Aspekte des Abschlussberichts der Abt. Fachberatung Medizin zur Nutzenbewertung des Neugeborenen Screenings auf Zystische Fibrose diskutiert. Der Effekt eines besseren Ernährungszustandes sei nicht im Hinblick auf die Mortalität in der Langzeitwirkung ab 10 bis 15 Jahre berücksichtigt worden. Da zum Einfluss des Screenings auf die Mortalität keine belastbare Aussage aus den ausgewerteten RCTs abgeleitet werden konnte, wurde von der AG eine ergänzende Literaturlauswertung zum Zusammenhang des Ernährungszustands und dem Langzeitüberleben erbeten.

#### **Vorgehensweise**

##### *Literaturrecherche*

Eine systematische Literaturrecherche wurde am 30.11.2009 und am 15.3.2010 ohne Einschränkungen auf den Studientyp durchgeführt. Die Recherchen ergaben 282 bzw. 132 Treffer, die einem zweistufigen Screening unterzogen wurden. Aus dem 1. Screening wurden 33 potentiell relevante Publikationen ausgewählt und im Volltext bestellt. Im zweiten Screening wurden Publikationen ausgewählt, die in Form einer Studie, der Auswertung von Registerdaten oder in Form einer Übersichtsarbeit den Zusammenhang von Ernährung und Überleben bzw. Ernährung als prognostischen Faktor untersuchten. Aus dem zweiten Screening sowie anhand der Referenzlisten wurden 20 Publikationen, darunter 5 nicht systematische Übersichtsarbeiten, 4 Registerdatenauswertungen (Kanada, USA, Deutschland), eine Übersichtsarbeit über

Registerauswertungen und 10 sonstige Studien eingeschlossen. Ergänzend wurden zwei Studien von den Patientenvertretern in der AG benannt, von denen eine in die Stellungnahme einbezogen wurde (Konstan et al. 2003). Die Reviews wurden auch unter dem Aspekt der Hinweise auf weitere Studien ausgewertet.

### Ergebnisse

Tabelle 13 gibt einen (chronologischen) Überblick über die ausgewerteten Studien bzw. Registerauswertungen, Tabelle 14 über die Ergebnisse, sortiert nach Studientyp. Neben Studien mit dem Endpunkt Mortalität wurden auch Studien ausgewertet, die Wachstum und Lungenfunktion bei Kindern untersuchten. Insgesamt soll auf diese Weise der Zusammenhang von Ernährungszustand und Krankheitsverlauf erhellt werden.

Tabelle 13: Übersicht über die ausgewerteten Studien [chronologisch]

Studie	Fragestellung	Studiendesign (Land)	Altersgruppe	Endpunkte
Kraemer et al. 1978	prognostische Aussagekraft von relativem Untergewicht	retrospektive Kohorte mit drei Gruppen entsprechend klinischer Symptomatik bei Diagnosestellung (Schweiz)	keine Einschränkung	Überleben
Corey et al. 1988	Beschreibung von zwei CF-Kohorten, Generierung von Hypothesen	Vergleich von zwei Querschnittsstudien (USA, Kanada)	keine Einschränkung	Gewicht, Größe, Lungenfunktion, Überleben
Corey & Farewell 1996	a) Beschreibung von Häufigkeit, Prävalenz, Mortalität von 1970-1989 b) relativer Beitrag demographischer, diagnostischer und klinischer Variablen auf das Überleben	Registerdatenauswertung (Kanada)	keine Einschränkung	Überleben
Nir et al. 1996	Auswirkungen wesentlicher Änderungen im Management der CF-Patienten	Querschnittsstudie kombiniert mit retrospektiver Kohortenstudie (Dänemark)	keine Einschränkung	Überleben, Ernährungszustand
Lai et al. 1999	Vergleich von Wachstum und Häufigkeit von Mangelernährung zwischen amerikanischen und kanadischen CF-Patienten	Vergleich von zwei Querschnittsstudien basierend auf Registerdaten (USA, Kanada)	keine Einschränkung	Wachstum, Ernährung
Waters et al. 1999	Einfluss des Neugeborenen-screensings auf Wachstum und Lungenfunktion	retrospektiver Vergleich von zwei Kohorten über 10 Jahre (Australien)	Kinder bis 10 Jahre	Wachstum, Lungenfunktion
Beker et al. 2001	Einfluss der Mangelernährung auf das Überleben	Registerdatenauswertung (USA)	Kinder von 5-8 Jahren	Überleben
Sharma et al. 2001	Mangelernährung als unabhängiger Prädiktor für Mortalität	retrospektive Kohortenstudie (England)	keine Einschränkung	Überleben, Lungenfunktion
Emerson et al. 2002	Einfluss mikrobiologischer, klinischer und Ernährungsfaktoren auf den Krankheitsverlauf	Registerdatenauswertung (USA)	Kinder von 1-13 Jahren	Überleben, Lungenfunktion, Hospitalisierungen, <i>P. aeruginosa</i> -Status
Steinkamp et al. 2002	Prävalenz von Mangelernährung, Zusammenhang von	Registerdatenauswertung (Deutschland)	Kinder >2 Jahre	Lungenfunktion



	Ernährungsstatus und Lungenfunktion			
Oliveira et al. 2002	Identifikation unabhängiger Prädiktoren für Überleben	retrospektive Kohortenstudie (Brasilien)	Kinder, ohne nähere Angaben	Überleben
Konstan et al. 2003	Einfluss von Wachstum und Ernährungszustand auf die Lungenfunktion	retrospektive Kohortenstudie (USA)	Kinder 3-6 Jahre	Lungenfunktion
Peterson et al. 2003	Einfluss Gewichtszunahme auf Lungenfunktion	prospektive Kohortenstudie (USA)	6-jährige Kinder	Lungenfunktion
Farrell et al. 2005	Einfluss Neugeborenen-screening auf Wachstum und Lungenfunktion bei Kindern mit Pankreasinsuffizienz	Subgruppenanalyse des Wisconsin-RCT (USA)	Kinder bis 16 Jahre	Ernährungsstatus, Lungenfunktion
Assael et al. 2009	Einfluss von Wachstumsgeschwindigkeit und Lungenfunktion bei Kindern, die durch Screening identifiziert wurden	retrospektive Kohortenstudie (Italien)	keine Einschränkung	Lungenfunktion

Tabelle 14: Ergebnisse der ausgewerteten Studien

Studie	Anzahl eingeschlossener Patienten	Ergebnis
<i>Querschnittsstudien</i>		
Corey et al. 1988	499 in Boston, 534 in Toronto	in Toronto betreute Kinder waren größer als in Boston und wiesen ein längeres Überleben auf, aber keinen Unterschied in der Lungenfunktion; in Toronto fettreiche Ernährung verbunden mit Pankreasenzymen
Nir et al. 1996	313 Patienten	signifikante positive Korrelation zwischen BMI und Lungenfunktion, negative Korrelation von BMI und Alter
Lai et al. 1999	2.374 inzidente und 20.610 registrierte Patienten in USA, 334 bzw. 3.145 in Kanada	Vergleich zu Corey et al. 1988: in den USA besserer Ernährungsstatus im Vergleich zur Voruntersuchung; Assoziation von neu diagnostizierter CF, Mekoniumileus, Delta-F508-Homozygotie und Einnahme von Pankreasenzymen mit Wachstumsretardierung und Mangelernährung konsistent in beiden Ländern
<i>Registerdatenauswertungen</i>		
Corey & Farewell 1996	3.795 Patienten	Sterberisiko um 23% erhöht bei Diagnose zwischen 6 Monaten und 2 Jahren (im Vergleich zur Diagnose bis zum 6. Monat), danach aber kein signifikanter Unterschied bis zum Alter von 10 J.; im multivariaten Modell FEV <sub>1</sub> konsistenter Prädiktor für Mortalität
Beker et al. 2001	2.273 Kinder	im Vergleich zu Normgewichtigen hatten Kinder unter der 5. Größenperzentile ein deutlich erhöhtes Sterberisiko
Emerson et al. 2002	3.323 Kinder	im multivariaten Modell waren positiver <i>P. aeruginosa</i> -Status, CF-bedingte Hospitalisierung, Gewicht unterhalb der 5. Perzentile signifikante Prädiktoren für das Überleben; schlechtere Lungenfunktion mit Gewicht auf einer niedrigen Perzentile, höherem Alter und Hospitalisierung in 1990 assoziiert
Steinkamp et al. 2002	3.298 Kinder	in der Querschnittsbetrachtung war höheres Alter mit abnehmender Lungenfunktion und erhöhtem Anteil Patienten mit Mangelernährung assoziiert; in der Längsschnittbetrachtung zeigte sich eine Verschlechterung der Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> ) bei mehr als 5% Gewichtsverlust; Confounding durch <i>P. aeruginosa</i> -Kolonisation
<i>Kohortenstudien</i>		
Kraemer et al. 1978	117 Patienten in drei Gruppen	Untergewicht am stärksten ausgeprägt bei Kindern mit vorwiegender Lungenbeteiligung (pulmonalen Symptomen) zum Zeitpunkt

		der Diagnose; Überleben bis zum 10. Lebensjahr war bei Untergewicht unterhalb des Mittelwerts der Gesamtgruppe 20% im Vergleich zu Untergewicht oberhalb des Mittelwerts (40%)
Waters et al. 1999	gescreente Gruppe: 57 ungescreente Gruppe: 60	Kinder in der Screeninggruppe waren mit 10 Jahren größer als in der ungescreenten Gruppe, die Lungenfunktion war besser, der Shwachman-Score höher
Sharma et al. 2001	584 Patienten	Lungenfunktion (FEV <sub>1</sub> ) und Mangelernährung waren voneinander unabhängige Prädiktoren für Mortalität
Oliveira et al. 2002	127 Patienten	Shwachman-Score <70, Diagnosealter unter 3 Monaten und Geburtsgewicht <3.000 g waren signifikante Prädiktoren für Mortalität
Konstan et al. 2003	931 Kinder	signifikante Assoziation von Wachstum und Ernährung bei Dreijährigen mit Lungenfunktion bei Sechsjährigen
Peterson et al. 2003	319 Kinder	kein eindeutiges Ergebnis; Gewicht korrelierte zu Baseline positiv mit FEV <sub>1</sub> , im Follow-up jedoch nur bei Kindern mit kontinuierlicher Gewichtszunahme von nicht mehr als 0,1 kg/Monat
Assael et al. 2009	143 Patienten	verzögerter pubertärer Wachstumsschub ist mit schlechterer Lungenfunktion assoziiert
<i>RCT</i>		
Farrell et al. 2005	gescreente Gruppe: 49 ungescreente Gruppe: 31	anthropometrische Werte in der Screeninggruppe durchgehend besser, inklusive Anteil der Kinder <10. Perzentile (Größe und Gewicht)

#### *Detaillierte Darstellung der Originalstudien*

Kraemer et al. (1978) untersuchten die prognostische Aussagekraft von relativem Untergewicht auf das Überleben von Kindern mit CF anhand der in der Universitätsklinik in Bern zwischen 1956 und 1976 betreuten Kinder. Es handelt sich um eine der ersten klinischen Untersuchungen zu dieser Fragestellung. Hierzu wurden die Patienten (außer Kinder mit Mekoniumileus und solchen, die aufgrund einer positiven Familienanamnese identifiziert wurden) in drei Gruppen eingeteilt (I: vorwiegend Lungenbeteiligung, N=41; II: pulmonale und gastrointestinale Probleme, N=45; III: ausschließlich gastrointestinale Symptome, N=31). Relatives Untergewicht wurde anhand der Wachstumskurven nach Tanner bestimmt (weight-for-height). Diese Gruppen wurden entsprechend des Ausmaßes des Untergewichts (je ½ SD ober- oder unterhalb des Mittelwerts) weiter klassifiziert und mittels Chi-Quadrat-Test für den Endpunkt Tod verglichen. Außerdem wurden kumulative Überlebenskurven für die Altersstufen 1-10 konstruiert. Es zeigte sich ein signifikant ausgeprägteres Untergewicht bei Kindern mit pulmonalen Symptomen zum Zeitpunkt der Diagnose. In der Gruppe I erreichten das Alter von 10 Jahren nur rund 20% der Kinder mit Untergewicht unterhalb des Mittelwerts der Gesamtgruppe im Vergleich zu über 40% mit Untergewicht oberhalb des Mittelwerts (p<0,01). Dieser Unterschied war auch in den beiden anderen Gruppen nachweisbar, allerdings weniger ausgeprägt.

In einer Querschnittsstudie verglichen Corey et al. (1988) die CF-Patienten, die im CF-Zentrum in Toronto (N=534) behandelt wurden mit den Patienten im CF-Zentrum in Boston (N=499). Auf diese Studie wurde in Folgestudien und in Übersichtsartikeln mehrfach Bezug genommen. Sämtliche Patienten des Jahres 1982 wurden hinsichtlich Gewicht, Größe, Lungenfunktion und Überleben verglichen. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. In Toronto betreute Patienten wiesen ein längeres Überleben auf (im Median 30 J. in Toronto vs. 21 J. in Boston) und waren größer (im Durchschnitt 42. Perzentile in Toronto vs. 33. Perzentile in Boston [Jungen]). Der Größenunterschied war in der Altersgruppe zwischen 10 und 25 Jahren relevant. Hinsichtlich des Gewichts war ein signifikanter Unterschied nur bei Jungen zu beobachten (Toronto 43., Boston 35. Perzentile). Die Lungenfunktion hingegen unterschied sich nicht zwi-

schen den beiden Zentren in allen Altersgruppen. Bei der Frage nach der Ursache dieser Unterschiede bei sonst ähnlichen Bedingungen wird vor allem auf die unterschiedlichen Ernährungsregime verwiesen. Während in Boston und anderen nordamerikanischen Zentren eine kalorienreiche Diät mit Fettrestriktion empfohlen wurde, gehörte in Toronto eine fettreiche Diät in Verbindung mit der Einnahme von Pankreasenzymen in großer Menge zum Standardvorgehen. Allerdings zeigten sich auch Unterschiede im Zugang zur Versorgung, der in Toronto für die Patienten mit geringerer finanzieller Belastung verbunden war. Tatsächlich ist der Anteil der Patienten, die nach einem Erstbesuch nicht mehr in das Bostoner Zentrum zurückkehren zwei bis viermal höher als in Toronto. Die Perzentilangaben in der Studie, insbesondere auch bezogen auf den Geschlechtsunterschied, sind vorsichtig zu bewerten, da sie sich auf Normwerte aus England von 1965 beziehen. Ob die Unterschiede zwischen den beiden Zentren tatsächlich auf die Ernährung zurückgeführt werden können, bleibt offen, da keine ernährungsspezifischen Daten für die Auswertung zur Verfügung standen.

Corey & Farewell (1996) werteten die Daten des Canadian Patient Data Registry der Canadian Cystic Fibrosis Foundation von 1970 bis 1989 aus, um a) Häufigkeit, Prävalenz und Mortalität über einen Zeitraum von 20 Jahren zu beschreiben und b) den relativen Beitrag demographischer, diagnostischer und klinischer Variablen einzuschätzen. Hierzu wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven für verschiedene Subgruppen konstruiert sowie Cox proportional hazards-Modelle für die Effekte verschiedener Variablen erstellt. Für den Beobachtungszeitraum standen Daten von 3.795 Patienten zur Verfügung, die aus 33 spezialisierten Zentren in 4 kanadischen Regionen gemeldet wurden. Allerdings standen nur für den letzten 5-Jahreszeitraum klinische Daten (FEV1, Gewicht, Größe, Bakterienbesiedlung) zur Verfügung, davor lediglich demographische Angaben (Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, Alter bei Diagnose, Mekoniumileus, jährlicher Status). 56% der Diagnosen wurden im ersten Lebensjahr gestellt, bis zum 10. Lebensjahr lag der kumulative Diagnoseanteil bei 90%. Bezüglich der Mortalität zeigten sich regionale Unterschiede (in Quebec zu Beginn der Beobachtung höchste Mortalität, am Ende niedrigste) sowie Geschlechtsunterschiede, Mädchen hatten eine insgesamt höhere Mortalität. Während Mekoniumileus selbst kein signifikanter Prädiktor für das Überleben war, zeigte sich ein signifikant erhöhtes Sterberisiko bei einer Diagnose zwischen 6 Monaten und 2 Jahren. In den multivariaten Analysen unter Einbeziehung der o.g. klinischen Variablen war lediglich FEV1 ein konsistenter Prädiktor in den verschiedenen untersuchten Analysemodellen. Gewicht war ein inkonsistenter Prädiktor, die Interpretation wurde erschwert durch den konfundierenden Einfluss des Geschlechts auf Gewicht und Mortalität. Die Aussagekraft dieser Analyse ist dadurch eingeschränkt, dass lediglich aussagekräftige klinische Daten für den Zeitraum von 1985 bis 1989 zur Verfügung standen.

Nir et al. (1996) werteten Daten aus einem CF-Zentrum in Kopenhagen für den Zeitraum 1949 bis 1989 aus. Insgesamt standen Daten von 313 Patienten zur Verfügung, von denen Ende 1989 noch 221 am Leben waren. Ausgeschlossen wurden 26 Kinder mit Mekoniumileus und zwei nach Frühgeburt verstorbene Kinder. Das Design der Studie ist allerdings nicht ganz klar: es handelt sich um eine Querschnittsuntersuchung aller Patienten mit CF, die im Jahr 1989 in dem Zentrum betreut wurden (N=223); es wurden aber auch Überlebenskurven aller seit 1949 betreuten Patienten erstellt. Ziel der Untersuchung war es, die Auswirkungen wesentlicher Änderungen im Management der CF-Patienten (Antibiotikatherapie, Ernährung) zu untersuchen.

Konkrete Endpunkte oder Hypothesen wurden nicht benannt. Für die Querschnittsuntersuchung standen Größe, Gewicht, Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>, FVC), Bakterienbesiedlung und die Pancrease-Dosis umgerechnet auf das Körpergewicht zur Verfügung. Größe und Gewicht wurden als z-Scores<sup>3</sup> bezogen auf die jeweilige Referenzbevölkerung angegeben, außerdem wurde der BMI als Prozentrang des Medians der dänischen Durchschnittsbevölkerung bestimmt. Lungenfunktion, Infektionsstatus, Größe und Gewicht basierten auf mindestens 6 Untersuchungen im Laufe des Jahres. Die Ergebnisse werden graphisch in den Abbildungen 1-3 dargestellt. In Tabelle 1 finden sich zusätzlich noch Spearman-Rang-Korrelationskoeffizienten für Alter, Dauer einer chronischen P. aeruginosa-Infektion, FEV<sub>1</sub> und FVC. Zusammenfassend zeigte sich, dass Jungen bis zum Alter von 15 und Mädchen bis zum Alter von 10 Jahren durchschnittlich groß waren, danach aber leichter waren. Der BMI nahm mit zunehmendem Alter ab. Der Anteil der Patienten mit Wachstumsretardierung (<3. Perzentile) lag bei etwa 10%. Es fand sich eine signifikante positive Korrelation zwischen BMI und Lungenfunktion (Spearman Rangkorrelationskoeffizient 0,52 für Männer und 0,55 für Frauen, p<0,0001) und eine signifikante negative Korrelation zwischen BMI und Alter. Die Korrelation bezieht sich 173 auf Patienten von 7-41 Jahren ohne weitere Stratifizierung. In der Überlebenszeitanalyse (log rank-Analyse) fanden sich keine Geschlechtsunterschiede hinsichtlich der Mortalität. Das mediane Überleben lag bei 30 Jahren (32 Jahre für Männer, 29 für Frauen). Die Therapie während des Untersuchungszeitraums wurde mehrmals wesentlich verändert; nach 1976 wurden Infektionen mit P. aeruginosa aggressiv behandelt; ab 1985 wurde eine hochkalorische fettreiche Ernährung empfohlen. Aus der Studie lässt sich nicht ableiten, ob die Lungenfunktionseinschränkung mit Gewichtsverlust einhergeht oder bedingt wird.

In einer weiteren Vergleichsstudie der kanadischen und US-amerikanischen CF-Registerdaten (Lai et al. 1999) wurden Wachstum und Häufigkeit von Mangelernährung für die Jahre 1992-1994 ausgewertet. Die Analyse basierte auf demographischen (Alter, Geschlecht, Ethnie), anthropometrischen (Größe, Gewicht) und klinischen Daten (Diagnosealter, Mekoniumileus, Genotyp, Pankreasenzyme), die nach Geschlecht getrennt bzw. stratifiziert ausgewertet wurden. Größe und Gewicht wurden als Perzentilen, z-Scores und Prozentanteil vom Idealgewicht angegeben und für Größe und Gewicht in sechs Häufigkeitsklassen (<5. bis >75. Perzentile) eingeteilt. Außerdem wurde noch eine Einteilung für Prozentanteil vom Idealgewicht (Übergewicht [>110%] bis schwerwiegende Mangelernährung [<75%]) vorgenommen. Die statistische Auswertung erfolgte durch Mittelwertvergleiche durch Generalised Estimating Equations (GEE). Für die Auswertung standen 2.734 inzidente Fälle in den USA und 334 in Kanada zur Verfügung, außerdem 20.610 und 3.145 registrierte Patienten. Im Vergleich zur ersten Vergleichsuntersuchung (Corey et al. 1988) hatte sich das Durchschnittsalter in den USA erhöht, war aber weiterhin um 0,8 Jahre geringer (14,0 vs. 14,8). Die auf Gewicht und Größe bezogenen Indizes waren in den USA durchgehend um 4-5 Perzentilen geringer als in Kanada; ein Gewicht <5. Perzentile wiesen 22,9% der Fälle in den USA und 13,2% in Kanada auf (vgl. Tabelle 2). Bezogen auf Altersgruppen zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine Abnahme der z-Scores für Größe und Gewicht ab dem 9.-10. bis zum 18. Lebensjahr (Mädchen ab dem 7.-8. bis zum 12. LJ). Mögliche klinische Einflussfaktoren auf Wachstumsretardierung und Mangelernährung waren neu diagnostizierte CF, Mekoni-

---

<sup>3</sup> Ein Z-Score beschreibt die Anzahl der Standardabweichungen vom Mittelwert einer Verteilung.

umileus, Delta-F508-Homozygotie und Einnahme von Pankreasenzymen. Die Autoren führen die Verbesserung im Ernährungsstatus im US-Register u.a. auf die Umstellung der Ernährungsempfehlungen und das verbesserte Monitoring des Ernährungsstatus zurück, allerdings müssten klinische Einflussfaktoren stärker beachtet werden. Die früher beobachteten Geschlechterunterschiede sind möglicherweise auf nicht kompatible Referenzstandards zurückzuführen.

In einer australischen Studie wurde eine Gruppe von gescreenten mit ungescreenten CF-Kindern verglichen (Waters et al. 1999). Die ungescreente Kohorte wurde aus allen Kindern gebildet, die zwischen 1978 und Mitte 1981 (=Einführung Neugeborenencreening) mit CF diagnostiziert wurden, die Kohorte mit gescreenten Kindern bildeten alle bis 1984 durch das neu eingeführte Screening identifizierten Kinder. Die Kinder wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet, so dass sowohl Vergleiche zwischen den beiden Gruppen wie auch im Längsschnitt durchgeführt werden konnten. In der ungescreenten Kohorte wurden 57 Kinder, in der gescreenten Kohorte 60 Kinder einschließlich 3 falsch-negativer Kinder ausgewertet. Neben anthropometrischen Daten (z-Score-Abweichung vom Normwachstum nach Dibley<sup>4</sup>) wurde die Pankreasfunktion (insuffizient oder nicht), Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>25-75</sub>), Röntgen- und Shwachman-Score jeweils zum 1., 5. und 10. Geburtstag sowie Vorhandensein von Symptomen bei Diagnosestellung und Zeitpunkt der Diagnosestellung erhoben. Statistische Vergleiche zwischen den Kohorten wurden mittels t-Test und Mann-Whitney U-Test bzw. Chi-Quadratstest vorgenommen; adjustierte Gruppenvergleich (für Geschlecht, Mekoniumileus, Pankreasfunktion) wurden mittels Regressionsberechnungen, Längsschnittauswertungen mittels Generalised Estimating Equations durchgeführt. Die beiden Gruppen wiesen hinsichtlich des Diagnosezeitpunkts (im Median 1,8 Monate in der gescreenten vs. 5,7 Monate in der ungescreenten), der Pankreasfunktion bei Diagnose (pankreassuffizient 26,7 vs. 10,5%), dem z-Score für Größe (Mittelwert [SD] -0,2 [+/-1,6] vs. -1,2 [+/-1,6]) und Gewicht (-0,1 [+/-1,4] vs. -1,2 [+/-1,4]) signifikante Unterschiede auf. Außerdem waren (erwartungsgemäß) weniger Kinder in der Screeninggruppe bei Diagnosestellung symptomatisch (50% [davon die meisten mit gastrointestinalen Symptomen] vs. 98%). In der nicht gescreenten Gruppe wurden 53% der Diagnosen vor dem 6. Lebensmonat, 70% vor dem 12. Lebensmonat und 91% vor dem 2. Lebensjahr gestellt. Auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht sowie Pankreasfunktion waren Kinder in der Screeninggruppe größer und schwerer als in der nicht gescreenten Gruppe. Nach einem Jahr blieb der Gewichtsunterschied bestehen; nach 10 Jahren waren Kinder der Screeninggruppe signifikant größer (2,7cm), aber nicht signifikant schwerer (1,7kg). Die Lungenfunktion war nach 10 Jahren in der gescreenten Gruppe um 9,4% höher für FEV<sub>1</sub>, der Shwachman-Score lag um 5,3 Punkte höher in der Screeninggruppe. Bei der Würdigung der Studienergebnisse muss allerdings darauf geachtet werden, dass ein Confounding durch die seit 1982 verwendete neuere Generation von mikroverkapselten Pankreasenzymen nicht ausgeschlossen werden kann; hierdurch könnten gescreente Kinder profitiert haben, aber auch die geänderten Diättempfehlungen könnten einen Einfluss gehabt haben.

Sharma et al. (2001) erstellten auf der Basis von 584 CF-Patienten, die in einem englischen Zentrum zwischen 1985 und 1996 betreut wurden, ein multivariates Cox proportional hazards-Regressionsmodell, um den Einfluss von Wasting (<85% des

---

<sup>4</sup> Dibley MJ, Goldsby JB, Staehling NW, Trowbridge FL. Development of normalized curves for the international growth reference: historical and technical considerations. Am J Clin Nutr. 1987;46:736-48.

Idealgewichts) auf das Überleben zu untersuchen. Die Autoren verweisen auf eine ähnliche Studie von Huang et al. (1987).<sup>5</sup> Zugrunde gelegt wurden als Baseline-Werte die Durchschnittswerte der untersuchten Kohorte, u.a. (vgl. Tabelle 1, S. 746): FEV1 1,8 (SD +/-1,0); 52% predicted FEV1 (SD +/-26); 92% (SD +/- 18) des Idealgewichts. In einem multivariaten Modell mit 6 Variablen erwiesen sich % predicted FEV1 und % Idealgewicht als unabhängige Prädiktoren für Mortalität. Es wird allerdings nicht diskutiert, ob die Annahme einer konstanten Proportionalität über die Zeit erfüllt wird. Der *P. aeruginosa*-Status wurde nicht berücksichtigt. Das RR für % predicted FEV1 betrug 0,953 (95%-CI 0,931;0,975),  $p < 0,0001$ , d.h. für jeden Prozentpunkt Änderung des FEV1 änderte sich das Überlebensrisiko um ca. 5%. Entsprechend betrug das RR für % des Idealgewichts 0,968 (95%-CI 0,947;0,990),  $p = 0,004$  (vgl. Tabelle 3). In der Publikation finden sich noch weitere abgeleitete Ergebnisse. Zusammengefasst zeigte sich, dass Mangelernährung als unabhängiger prädiktiver Faktor für das Überleben angesehen werden kann, über die Kausalität lässt sich aber keine Aussage ableiten. Es ist unklar, ob der Gewichtsverlust Ausdruck eines fortschreitenden Krankheitsprozesses ist oder Folge von unkontrollierter Malabsorption, Entwicklung eines Diabetes mellitus oder einer fortschreitenden Lungenfunktionsstörung.

Beker et al. (2001) nutzten Daten des Registers der amerikanischen Cystic Fibrosis Foundation, um den Zusammenhang der altersbezogenen Körpergröße (height-for-age) unterhalb der 5. Perzentile mit dem Sterberisiko zu untersuchen. Hierzu wurden aus dem Register Kinder im Alter von 5 oder 7 Jahren rekrutiert, die dem Register als lebend gemeldet wurden, mindestens 4 Einträge aufwiesen und für die Angaben zur Größe im Alter von 7 oder 8 Jahren vorlagen. Insgesamt erfüllten 2.273 Kinder die Einschlusskriterien (1.170 Jungen, 1.103 Mädchen). Die Auswertung erfolgte mit einem Cox Proportional Hazards Model mit Überleben als abhängige Variable; die Modellparameter werden allerdings nur rudimentär beschrieben. Die Auswertung erfolgte getrennt nach Geschlecht und es wurde für das Geburtsjahr kontrolliert (Kohorteneffekt). Es zeigte sich ein HR von 2,9 (95%-CI 1,23;6,91) für 5-jährige und von 6,3

---

<sup>5</sup> Huang NN, Schidlow DV, Szatrowski TH, Palmer J, Laraya-Cuasay LR, Yeung W, Hardy K, Quitell L, Fiel S. Clinical features, survival rate, and prognostic factors in young adults with cystic fibrosis. *Am J Med* 1987;82:871-9.

ABSTRACT: The medical records of 142 patients with cystic fibrosis were reviewed. The patient group included 78 males and 64 females; three patients were black. Periods of observation ranged from two to 25 years (mean, 14.5 years). The analysis focused on clinical evaluation at age 18 years and included information gained at an earlier age. Evaluation at age 18 years was based on Shwachman and Kulczycki's (S-K) scoring system, Brasfield chest roentgenographic scoring system, pulmonary function measurements, height-adjusted weight percentile, sputum bacteriologic results, number of hospitalizations for treatment of pulmonary infections prior to the age of 18 years, time of onset of clubbing, and frequency of complications. There were no significant differences between the sexes in clinical features. Median survival from the time of diagnosis to the conclusion of the study period (1955 to 1984) was 22 years for females and 25 years for males (NS). Median length of survival beyond the age of 18 years was eight years for females and 12 years for males (NS). Stepwise logistic regression and Cox regression analysis applied to 11 variables identified the S-K clinical score at 18 years of age as the best predictor of survival to the age of 23 years. The median durations of survival after the age of 18 years for patients with clinical scores of 30 to 49, 50 to 64, and 65 to 75 at age 18 were five, seven and a half, and 12 years, respectively ( $p$  less than 0.0001). Low clinical score, low weight percentile, and *Pseudomonas cepacia* colonization of the lower respiratory tract at the age of 18 years indicated a poor prognosis. On the other hand, high clinical score, good weight percentile, and colonization with *Staphylococcus aureus* alone were likely to be found in patients with mild disease and an increased likelihood of long-term survival with preserved pancreatic function.

(95%-CI 2,10;18,87) für 7-jährige Jungen und ein HR von 4,3 (95%-CI 2,54;7,31) für 5-jährige bzw. von 5,8 (95%-CI 2,53;13,11) für 7-jährige Mädchen. Im Beobachtungszeitraum verstarben 13 Jungen und 25 Mädchen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Jungen und Mädchen wurde nicht gefunden. Das Gewicht bzw. der BMI wurde leider nicht ausgewertet, so dass keine direkte Aussage zum Zusammenhang von Malnutrition und Überleben aus der Studie abgeleitet werden kann.

Emerson et al. (2002) bildeten ebenfalls aus dem US-CF-Register eine Kohorte mit 3.323 Kindern, die 1990 zwischen einem und fünf Jahren alt waren und untersuchten die Kohorte nach einem Verlauf von acht Jahren erneut. Die Autoren verfolgten die Hypothese, dass mikrobiologische, klinische und Ernährungsfaktoren prädiktiv für den Verlauf sein würden. Eingeschlossen wurden Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren, die vor 1990 eine CF-Diagnose erhielten, in 1990 in einer CF-Klinik untersucht wurden und am Jahresende noch lebten. Potentiell prognostisch relevante Indikatoren waren Geschlecht, Alter, Diagnosealter, Genotyp, Mekoniumileus, respiratorische Symptome bei Diagnosestellung, Perzentilen für Gewicht und Größe, Pankreasfunktion, *P. aeruginosa*-Besiedlung und Anzahl CF-bedingter Hospitalisierungen. Endpunkte waren Überleben, Gewichts- und Größenperzentile, *P. aeruginosa*-Status (nach Abstrich), Hospitalisierungen wegen respiratorischer Exazerbationen und Prozent vom erwarteten FEV1-Wert. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv und mit Hilfe verschiedener Regressionsmethoden. Baselinedaten: Das Durchschnittsalter der Kohorte betrug 3,7 Jahre (+/-1,4). Das mediane Diagnosealter lag bei 4 Monaten; zwei Drittel wurden im ersten Lebenshalbjahr diagnostiziert. Gedeihstörungen wiesen 51,5%, respiratorische Symptome 45,6% und Steatorrhoe 35,6% auf. Bei 25,2% lag ein Mekoniumileus vor. Bei 21,7% lag ein positiver *P. aeruginosa*-Status vor (allerdings fehlte bei 36,7% eine Kultur). Unter der 5. Gewichtsperzentile waren 20,4% der Kinder, unter der 5. Größenperzentile 24,6%. Fast alle (96,8%) erhielten Pankreasenzyme. Daten zum Genotyp waren lückenhaft, bei 44,9% fehlten jegliche Angaben. Ergebnisse nach 8 Jahren: Im Beobachtungszeitraum wurden 120 Todesfälle registriert; 343 Kinder waren verloren gegangen (lost to follow-up). Das mittlere Alter der Todesfälle betrug 8,1 Jahre (+/-2,4, Range 2,6-12,9), die häufigste Todesursache war in 82% der Fälle kardiorespiratorische Insuffizienz. Bei 30 Kindern wurde eine Transplantation vorgenommen (Lunge, Herz, Leber), sieben davon verstarben bis Ende 1998. Für 2.860 Kinder konnten klinische Endpunkte ausgewertet werden. Am Ende der Beobachtungszeit waren 53,7% positiv für *P. aeruginosa*, mindestens einmal im Krankenhaus behandelt werden mussten 25,3% der Kinder. In der univariaten Analyse zeigte sich eine Assoziation von schlechterem Überleben bei Kindern, die 1990 einen positiven *P. aeruginosa*-Status hatten, hospitalisiert waren und Untergewicht aufwiesen. Die Überlebenschance betrug für Kinder  $\leq 5$ . Perzentile im Vergleich zu Kindern  $>50$ . Perzentile 92 vs. 98%. Im multivariaten Modell erwiesen sich positiver *P. aeruginosa*-Status (HR 2,6, 95%-CI 1,6;4,1), mindestens eine CF-bedingte Hospitalisierung (HR 4,1, 95%-CI 2,8;6,1) und Gewicht unterhalb der 5. Perzentile (HR 3,9, 95%-CI 2,1;7,3) als signifikante Prädiktoren für das Überleben. Eine schlechtere Lungenfunktion war mit Gewicht auf einer niedrigen Perzentile, höherem Alter und Hospitalisierung in 1990 assoziiert.

In einer Auswertung der deutschen CF-Registerdaten untersuchten Steinkamp & Wiedemann (2002) Häufigkeit von Mangelernährung und den Zusammenhang mit Lungenfunktion in einer querschnittlichen und längsschnittlichen Analyse. Es wurde angenommen, dass die jährliche Abnahme der Lungenfunktion bei Normalgewicht

kleiner ausfällt. Aus der Auswertung wurden Kinder unter 2 Jahren ausgeschlossen, allerdings ohne Begründung (vermutlich wegen fehlender Lungenfunktionswerte). In der Querschnittsanalyse wurden die Daten von 3.298 Patienten für das Jahr 1997 in vier Altersgruppen (2-5,9, 6-11,9, 12-17,9, >18) eingeteilt. Mangelernährung wurde klar definiert (Gewicht <90% des erwarteten Wertes bzw. BMI<19 oder Gewicht <80% des erwarteten Medians oder Größe <90% des erwarteten Medians jeweils bezogen auf die jeweilige Altersgruppe und das Geschlecht). Auch für die Lungenfunktion wurden Grenzwerte festgelegt (Details siehe Text). Außerdem lagen Daten für den Sauerstoffpartialdruck und IgG vor. Auswertungen wurden außerdem nach dem P. aeruginosa-Status stratifiziert. Für die längsschnittliche Betrachtung wurden Daten der Jahre 1995 und 1996 ausgewertet, im Detail für 536 Kinder der Altersgruppe 6-11,9 und für 477 der Altersgruppe 12-17,9 Jahre. Für diese Auswertung wurden die Veränderungen für Gewicht, Größe und FEV1 berechnet und in „besser“ (>5% Verbesserung), „unverändert“ (-5 bis +5%) und „schlechter“ (>5% Verschlechterung) klassifiziert. In der Querschnittsanalyse zeigte sich eine Abnahme der Lungenfunktion sowie der Indizes für Gewicht mit zunehmendem Alter und der Anteil der Patienten mit Mangelernährung stieg mit dem Alter. Der Zusammenhang von abnehmender Lungenfunktion und Mangelernährung war unabhängig von der P. aeruginosa-Kolonisation. Die Durchschnittswerte für FEV1 für die untersuchten Altersgruppen zeigten eine Abhängigkeit von der festgelegten Grenze für Mangelernährung. In der Longitudinalauswertung zeigte sich im Zweijahresvergleich eine Verschlechterung der FEV1-Werte in der Gruppe mit über 5% Verlust an Gewicht für Größe von 16,5% des erwarteten FEV1-Wertes. Bei stabilem Gewicht blieb auch der FEV1 stabil; in der Gruppe mit Gewichtszunahme stieg auch der FEV1. Dieser Effekt zeigte sich in allen untersuchten Altersgruppen. P. aeruginosa-Kolonisation hatte einen Confounder-Effekt (d.h. war sowohl mit Mangelernährung wie auch mit Lungenfunktion assoziiert).

Oliveira et al. (2002) untersuchten 127 CF-Patienten in einer Klinik in Belo Horizonte, Brasilien hinsichtlich unabhängiger Prädiktoren für das Überleben. Einbezogen wurden zwischen 1977 und 1997 betreute Patienten. Für die Datenauswertung standen zahlreiche demographische, klinische und Labordaten zur Verfügung. Außerdem wurde regelmäßig der Shwachman-Kulczycki-Score (S-K-Score) erhoben.<sup>6</sup> Die prognostischen Faktoren wurden in vier Kategorien analysiert: demographische und klinische Faktoren (Geschlecht, Rasse, Genotyp, S-K-Score), Art der Präsentation (Diagnosealter, Alter beim Auftreten der Symptome, Art der Symptome), Ernährungszustand (Geburtsgewicht, z-Scores für Größe und Gewicht) sowie Untersuchungsergebnisse (Elektrolyte, Albumin, Hb-Wert, Steatorrhoe, Sauerstoffsättigung, Kolonisation mit P. aeruginosa). Kontinuierliche Variablen wurden dichotomisiert. Nach einer univariaten Signifikanzanalyse für die Assoziation mit dem Überleben wurde ein Cox-Regressionsmodell konstruiert, um unabhängige Prädiktoren zu identifizieren. In das finale Modell gingen die Faktoren S-K-Score, Mekoniumileus, Diagnosealter, Geburtsgewicht und z-Score für Größe ein. Davon waren allerdings Mekoniumileus und Größe nach Adjustierung nicht mehr signifikant; außerdem zeigte sich

---

<sup>6</sup> Bei diesem Score handelt es sich um ein krankheitsspezifisches Instrument, das die Beeinträchtigung durch zystische Fibrose in den Dimensionen generelle Aktivität, kardiorespiratorischer Untersuchungsbefund, Ernährungszustand und radiologischer Befund misst und mit Punkten bewertet. Ein Score von 86-100 (=max. mögliche Punktezahl) bedeutet exzellenter Zustand, ein Wert von <40 bedeutet ernster Gesundheitszustand (Shwachman H & Kulczycki LL. Long-term study of 105 patients with cystic fibrosis. Am J Dis Child 1958;96:6-15).



eine signifikante Interaktion von S-K-Score und Geburtsgewicht. Unabhängige Prädiktoren waren demnach ein S-K-Score unter 70 (RR 7, 95%-CI 2,2;22), Diagnosealter unter 3 Monaten (RR 13, 95%-CI 4,5;37) und Geburtsgewicht unter 3.000 g (RR 5, 95%-CI 1,7;15). Angaben zum Alter der untersuchten Kohorte (Durchschnittsalter, Altersverteilung) finden sich nicht. Vermutlich handelt es sich überwiegend um recht junge Patienten, denn von den 127 seit 1977 eingeschlossenen Patienten waren noch 107 am Leben (84%). Ergebnisse von Lungenfunktionstests lagen nicht vor, was insgesamt die Vergleichbarkeit mit anderen Kohorten erschwert. Zudem ist die statistische Analyse zu hinterfragen, beispielsweise geht der Ernährungszustand mehrfach in die Analyse ein (z-Scores, S-K-Score, Geburtsgewicht) und es wird nicht berichtet, wofür adjustiert wurde. Außerdem liegt Alter als Confounder nahe, da auch Kinder mit Mekoniumileus in die Auswertung einbezogen waren und die jüngeren Kinder eine schlechtere Prognose hatten. Kinder mit Mekoniumileus wurden in die Auswertung eingeschlossen, was die schlechtere Prognose für die früher vs. später diagnostizierten Kinder erklären könnte.

Konstan et al. (2003)<sup>7</sup> untersuchten die Hypothese, ob Wachstum und Ernährungszustand im Kleinkindalter (3 Jahre) einerseits und Hinweise auf Lungenerkrankung andererseits unabhängig voneinander die Lungenfunktion im Alter von 6 Jahren beeinflussen. Die Patienten wurden aus der Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis (ESCF) rekrutiert.<sup>8</sup> Die Stichprobe basierte auf 1.481 Kindern, die zwischen 1994 und 1996 ein Alter von 3 Jahren erreichten; allerdings lagen nur für 931 Kinder (63%) nach einem Follow-up von 3 Jahren vollständige Daten (Gewicht, Größe, Informationen zu Lungenerkrankung) vor. Erhoben wurden u.a. Indizes für Wachstum (Gewicht bezogen auf das Alter, Größe bezogen auf das Alter) sowie Indizes für den Ernährungszustand (Prozent vom Idealgewicht und BMI). Anzeichen für Lungenerkrankung waren u.a. Husten, Auswurf, Trommelschlägelfinger (digital clubbing), auskultatorisches Rasseln und positive *P. aeruginosa*-Kultur. Die Lungenfunktion wurde in einer klinisch stabilen Phase gemessen (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>25-75</sub>). Für die Wachstumsindizes wurden Perzentilen gebildet, für die Ernährungsindizes wurden Quartile gebildet, wobei das unterste Quartil noch einmal geteilt wurde, so dass fünf Gruppen entstanden. Die Indizes wurden in der untersuchten Kohorte zu zwei Zeitpunkten (mit 3 und 6 Jahren) erhoben. Der Zusammenhang zwischen Wachstum und Ernährung wurde mittels Pearson-Korrelationskoeffizienten berechnet. Weitere Assoziationen wurden mittels Chi-Quadrat-Test, ANOVA, t-Test bzw. multipler logistischer Regression ermittelt. Um einen Zusammenhang von Änderung beim Wachstum (Gewicht pro Alter) zwischen dem 3. und 6. Lebensjahr mit der Lungenfunktion zu zeigen, wurden Kinder, die die 10. Perzentile nach oben oder unten überschritten mit Kindern verglichen, die über bzw. unter der 10. Perzentile verblieben (relative Gewichtsänderung). Vier Prozent der Kinder wurden im Rahmen eines Neugeborenen Screenings diagnostiziert, diese wurden aber nicht gesondert in der Auswertung berücksichtigt. Bezogen auf das Wachstum lag die Kohorte etwa eine halbe SD unter dem Altersdurchschnitt, ohne Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen. Klinische Zeichen der Lungenerkrankung waren bei einem hohen Anteil der Kinder vorhanden (Husten hatten z.B. 72% der Dreijährigen und 79% der Sechsjährigen, eine positive *P. aeruginosa*-Kultur 42 und 65%). Während die Wachstums- und Ernährungsindizes

---

<sup>7</sup> Studie auf Wunsch der Patientenvertreter berücksichtigt.

<sup>8</sup> Die Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis (ESCF) ist eine multizentrische Beobachtungsstudie, die von der Firma Genentech finanziert wurde. Die Studie lief von 1994 bis 2005 und sammelte Daten von rund 23.000 CF-Patienten (<http://www.pulmozyme.com/hcp/resources.jsp>).

unverändert blieben, verschlechterte sich die Lungenfunktion gemessen an den klinischen Zeichen in dem dreijährigen Beobachtungszeitraum in der Kohorte. Die Korrelation zwischen den klinischen Lungenzeichen und den Wachstums- und Ernährungsindizes war schwach und nur für Rasseln und Gewicht für Alter einerseits und für das Phänomen Trommelschlägelfinger und Prozent vom Idealgewicht andererseits signifikant. Diese beiden Werte sind aber schwer zu Interpretieren, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und die Signifikanzen auch zufällig sein könnten. Es zeigte sich aber eine starke signifikante Assoziation zwischen den Wachstums- und Ernährungsindizes im Alter von 3 Jahren und der Lungenfunktion im Alter von 6 Jahren (Tabelle 3 S. 627). Je geringer die Wachstumsperzentile (analog Gewicht und Prozent vom Idealgewicht), desto schlechter war die Lungenfunktion. Die absoluten Werte für den FEV1 lagen dabei in der Gruppe mit klinischen Lungenzeichen zwischen 88 und 95% des erwarteten Wertes, in der Gruppe ohne Lungenzeichen zwischen 97 und 100%. Dieser Zusammenhang war auch für das Vorhandensein der klinischen Lungenzeichen vorhanden (Tab. 4, S. 628). Auch die relative Gewichtsveränderung korrelierte signifikant mit der Lungenfunktion (Abb. S. 628). 84 Kinder verbesserten sich über die 10. Perzentile, 55 sanken unter die 10. Perzentile, die Lungenfunktion war im Alter von 6 Jahren bei den Kindern mit Gewichtszuwachs besser im Vergleich zu den Kindern ohne Gewinn und umgekehrt. Eine Schwäche der Studie besteht darin, dass fast 40% der Kinder, die im einschussfähigen Alter waren, wegen fehlender Werte nicht ausgewertet werden konnten. Es ist unklar, ob hierdurch eine Verzerrung der Stichprobe vorliegt.

In einem US-amerikanischen CF-Zentrum untersuchten Peterson et al. (2003) sechsjährige Kinder über einen 2-Jahres-Zeitraum hinsichtlich des Zusammenhangs von Wachstum, Gewichtszunahme und Lungenfunktion. Entsprechend des Wachstumsmusters wurden Kinder, die konsistent Gewicht zunahmten mit Kindern verglichen, die nicht konsistent Gewicht zunahmten bzw. zwischenzeitlich abnahmen. Es wurde vermutet, dass eine konstante Gewichtszunahme auch mit einer besseren Lungenfunktion einhergeht. Die Kohorte umfasste 319 Kinder, von denen 291 mehr als einmal in dem Zentrum betreut wurden. Die Kinder wurden in zwei Gruppen eingeteilt, Wachstum oberhalb oder unterhalb des Medians der Gewichtszunahme der gesamten Kohorte. Für die Gewichtszunahme wurden 4 Muster gebildet: 1) niemals mindestens 0,2 kg/Monat Gewichtsverlust; 2) niemals Gewichtsverlust; 3) nie Gewichtsverlust, aber Gewichtszunahme nie mehr als 0,1 kg/Monat; 4) immer Gewichtszunahme von mindestens 0,1 kg/Monat. Die Lungenfunktion wurde mittels standardisierter Verfahren bestimmt (FVC, FEV1). Die Auswertung erfolgte mittels Regressionsanalysen basierend auf wiederholten Messungen mit FEV1 als abhängiger Variable. Während des Beobachtungszeitraums fanden im Durchschnitt 7,4 (+/-4,95) Besuche pro Kind im CF-Zentrum statt. Änderungen bei Größe und Gewicht wurden aus dem ersten und letzten Besuch ermittelt und dann auf 2 Jahre standardisiert. Jungen (Mädchen) nahmen durchschnittlich 2,6 (2,5) kg zu und wuchsen um 5,9 (5,5) cm. Der FEV1 veränderte sich um 0,19 (0,15) Liter. In der Regressionsanalyse zeigte sich keine Abhängigkeit des FEV1 von der Größenänderung, aber eine signifikante Differenz bei den Kindern mit überdurchschnittlichem Wachstum von 0,163 Liter. Insgesamt waren die Ergebnisse bezogen auf das Muster der Gewichtszunahme aber inkonsistent. Zusätzlich wurde noch eine Regressionsanalyse durchgeführt, bei der die Variablen Alter, Gewicht und Größe als kontinuierliche Variablen behandelt wurden. Darin zeigte sich, dass eine Gewichtszunahme von 1 kg mit einer Zunahme der FEV1 um 55 ml assoziiert war. Unerwartet war das Ergebnis, dass die Kinder in der Kate-

gorie 4 (immer Gewichtszunahme von mindestens 0,1 kg/Monat) keinen höheren FEV1-Zuwachs hatten, als Kinder in den anderen Kategorien. Diese Kinder waren allerdings auch seltener in der Betreuung des Zentrums, so dass möglicherweise ein geringerer „Trainingseffekt“ in der Spirometrie vorlag. In der Studie wird nicht über den Kolonisierungsstatus mit *P. aeruginosa* berichtet. Eine Powerberechnung erfolgte ebenfalls nicht.

In der Publikation von Farrell et al. (2005) wurde eine Subgruppenanalyse der Wisconsin-Screeningstudie vorgenommen. Im RCT waren in der Screeninggruppe mehr Kinder mit Pankreasinsuffizienz als in der Kontrollgruppe vertreten (79 vs. 58%). In der Subgruppenanalyse wurden diese Kinder aus der Analyse ausgeschlossen, so dass von ursprünglich 56 Kindern in der Screening- und 48 in der Kontrollgruppe noch 49 und 31 zur Auswertung zur Verfügung standen. Hierdurch wurde der Einfluss der in der Screeninggruppe überproportional häufigen *P. aeruginosa*-Infektionen allerdings nicht relativiert. Die Faktoren Pankreasfunktion, Genotyp (in der Screeninggruppe waren Delta F-508-Mutationen ebenfalls häufiger) sowie Infektion mit *P. aeruginosa* wurden von den Autoren als (intrinsische bzw. extrinsische) Confounder bezeichnet (allerdings nicht in der Publikation von Farrell et al. 2001 mit den ursprünglichen Ergebnissen). D.h. dass sich die gescreenten und nicht gescreenten Gruppen nicht nur hinsichtlich des Diagnosezeitpunkts, sondern auch bezüglich der genannten prognostisch relevanten Faktoren unterschieden, was eigentlich durch die Randomisierung vermieden werden sollte. Eine zufällige Häufung ist wahrscheinlich (es handelt sich um zwei von 16 relevanten Patientencharakteristika, die betrachtet wurden). Es ist anzumerken, dass die ursprüngliche Auswertung bereits für diese Faktoren adjustiert erfolgte, so dass sich die Motivation für die spätere Subgruppenanalyse nicht unmittelbar erschließt.<sup>9</sup> Die Gruppen werden zwar homogener, aber nun wird durch den nachträglichen Ausschluss von 7 bzw. 17 Patienten ein Bias-Risiko induziert. Der wesentliche Gruppenunterschied war das Diagnosealter (im Median 6,9 in der Screening- vs. 22 Monate in der Kontrollgruppe). Follow-up-Daten lagen bis zu einem Alter von 16 Jahren vor. Die Auswertung erfolgte mittels der GEE-Methode, adjustiert für Geschlecht, Zentrum, Delta-F-508-Status und Alter. In der Auswertung waren die anthropometrischen Ergebnisse zu Beginn und im Langzeitverlauf in der Screeninggruppe signifikant besser als in der Kontrollgruppe. Die z-Scores für Größe und Gewicht betragen zum Zeitpunkt der Diagnose in der Screeninggruppe  $-0,4 \pm 0,16$  bzw.  $-0,96 \pm 0,18$  und  $-1,35 \pm 0,21$  bzw.  $-1,84 \pm 0,23$  in der Kontrollgruppe (jeweils  $p < 0,001$ ). Im Verlauf verbesserten sich die z-Scores in beiden Gruppen, die Kontrollgruppe lag jedoch stets unterhalb der Screeninggruppe (vgl. Abb. 1 und 2, nur graphische Darstellung). Der Anteil der Kinder unter der 10. Perzentile war in der Screeninggruppe ebenfalls geringer. Eine Auswertung der z-Scores für das größenspezifische Gewicht (weight-for-height) fehlt allerdings.

Assael et al. (2009) werteten die Wachstumsgeschwindigkeit und die Lungenfunktion bei CF-Kindern aus, die durch das Neugeborenen-Screeningprogramm in der Region Veneto in Italien identifiziert und im CF-Zentrum Verona betreut wurden. Die Patienten wurden je nach Schweregrad gemessen an der Lungenfunktion in drei Gruppen unterteilt: Gruppe 1 umfasste Patienten, die mit 20 Jahren noch am Leben waren und deren Lungenfunktion konsistent über 50% des erwarteten Wertes für FEV1 lagen; in der Gruppe 2 waren ebenfalls Patienten, die das 20. Lebensjahr erlebten, aber mit

---

<sup>9</sup> vgl. Farrell et al. 2001, S.5: „The analyses were adjusted for age, sex, center, genotype, pancreatic status, and age at diagnosis.“

einem FEV1 unter 50% des erwarteten Wertes (mindestens 4 konsekutive Messungen) oder zwischen dem 18. und 30. Lebensjahr verstorben waren; in der Gruppe 3 waren Patienten, die vor Erreichen des 18. Lebensjahres verstorben waren. Alle Patienten wurden zwischen 1973 und 1985 geboren. Vollständige Daten standen für 143 (von insgesamt 166) Patienten zur Verfügung. Die Wachstumsgeschwindigkeit (für die Gruppen 1 und 2) wurde mittels einer nicht-linearen Wachstumsfunktion bestimmt, die drei Wachstumszyklen (Säugling-Kleinkind, Kind, Pubertät) und die italienischen Normkurven für 2006 berücksichtigte. Die Auswertung sollte vor allem untersuchen, ob es Unterschiede im Wachstumsprofil zwischen den Gruppen 1 und 2 gibt. Hierzu wurde ein multivariates Modell erstellt, in dem Alter, Größe und Wachstumsgeschwindigkeit zum Zeitpunkt von „Wachstumsmeilensteinen“ als abhängige Variablen und Geschlecht sowie Krankheitsschwere als unabhängige Variablen definiert wurden. Krankheitsschwere wurde nicht definiert, es ist aber davon auszugehen, dass die Lungenfunktion gemessen mit dem Surrogatparameter FEV1 gemeint ist (dann wären Gruppe 1 und 2 die Schweregrade). Fast alle Patienten (außer 4 in Gruppe 1) wiesen eine Pankreasinsuffizienz auf. Die Lungenfunktion als FEV1-Wert (Abb. 1 S. 211) nahm in beiden Gruppen kontinuierlich ab, in der Gruppe 2 war die Abnahme ausgeprägter (bis zum 20. Lebensjahr, danach zeigte sich ein Anstieg, der durch Transplantierte zu erklären ist). Die Wachstumsgeschwindigkeitskurve war in der Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1 und zur Norm verschoben, d.h. der Wachstumsschub in der Pubertät trat verzögert ein und mit geringerer Geschwindigkeit des Wachstums (Abb. 2 S. 212). Der Zeitunterschied betrug etwa 8 Monate im Gruppenvergleich bzw. 15 (20) Monate bei Mädchen (Jungen) im Vergleich zu den Normwerten. Die Wachstumsgeschwindigkeit lag in Gruppe 2 um 1,3 cm/Jahr niedriger im Vergleich zu Gruppe 1 und um 2,0 cm/Jahr niedriger im Vergleich zur Norm. Allerdings bestand in der Erwachsenengröße kein Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2. Die Unterschiede im Wachstum werden von den Autoren als frühe Manifestation der Schwere der Lungenerkrankung, aber auch als Ausdruck der Krankheitsschwere interpretiert. Die Studie liefert allerdings keinen Vergleich mit nicht durch Screening entdeckten CF-Patienten. Außerdem finden sich keine Angaben zum Gewicht bzw. Ernährungszustand.

#### *Auswertung der Reviewartikel*

Bakker (1992): Hinweis auf Erfahrungen aus Toronto (z.B. Corey & Farewell 1996), die seit 1970 eine fettreiche Diät durchführen und die dort betreuten CF-Kinder eine vergleichsweise bessere Lungenfunktion aufweisen. Hypothese zum pathophysiologischen Mechanismus: ein Verlust an lean body mass (fettfreie Körpermasse) führt zu einem Wasting der Skelettmuskulatur einschließlich der Atemmuskulatur und damit zu einer verschlechterten Atemfunktion. Dieser Effekt kann durch den erhöhten Energieverbrauch durch Infektionen noch verstärkt werden. Insgesamt deuten die verfügbaren Daten darauf hin, dass Lungenfunktion und Ernährungsstatus von einander abhängig sind. Umgekehrt stellt sich die Frage, ob eine Korrektur bestehender Unterernährung zu einer verbesserten Lungenfunktion führt, wofür es aber derzeit keine Belege gibt. Ggf. ist die Kombination von kalorienreicher Ernährung und Ausdauertraining wirksam.

Borowitz (1996): Übersicht über Studien zum Verhältnis Lungenfunktion und Ernährungszustand; es ist ungeklärt, ob Untergewicht Folge oder Ursache einer Verschlechterung der Lungenfunktion ist. Epidemiologische Studien ergeben, dass schlechter Ernährungszustand einen negativen Effekt auf den Krankheitsverlauf hat

und ein unabhängiger Risikofaktor für die CF-Mortalität ist. Studien zeigen, dass bei asymptomatischen Kindern mit CF der Energieverbrauch nicht erhöht ist. Der erhöhte Ruheenergieumsatz (Resting Energy Expenditure, REE) bei Kindern mit progressiver Lungenkrankheit wird aber nur teilweise durch den erhöhten Energieverbrauch durch die Atemarbeit erklärt.

Milla (2004): Verweis auf Corey et al. 1988<sup>10</sup>, eine Studie, die auch schon in Bakker (1992) erwähnt wird und auf den Einfluss des Ernährungszustands auf die Lungenfunktion hinweist. Es gibt Hinweise darauf, dass Unterernährung der Lungendysfunktion vorausgeht; Verweis auf eine Auswertung der deutschen Registerdaten (Steinkamp & Wiedemann 2002), die auch zeigt, dass ein adäquates Körpergewicht die Verschlechterung der Lungenfunktion verlangsamen kann. Dieser Befund wird auch von anderen Studien unterstützt; Gewichtszunahme als Surrogat für den Ernährungszustand ist bei Kindern mit einer besseren Lungenfunktion assoziiert. Bei CF-Kindern, die durch ein Neugeborenen-Screening identifiziert wurden, ist der Ruheenergieumsatz (REE) nicht erhöht.

Rosenfeld (2005) analysiert Beobachtungsstudien zum Zusammenhang von Ernährungszustand und Lungenfunktion sowie Mortalität bei Kindern von 1-8 Jahren mit CF. Die ausgewerteten Registerdaten sollen indirekt den Nutzen des Neugeborenen-Screenings belegen. Insbesondere die Studie von Emerson et al. (2002) zeigt einen Zusammenhang von niedrigem weight-for-age und reduzierter Lungenfunktion nach einem Follow-up von 8 Jahren. Allerdings handelt es sich um Beobachtungsstudien, die keine Kausalität zeigen; vielmehr könnte der schlechtere Ernährungszustand auch auf einen schlechteren Lungenstatus zurückzuführen sein, der sich erst später durch eine reduzierte Lungenfunktion zeigt. Andererseits zeigte sich in der Wisconsin-Studie keine Verbesserung der Lungenfunktion in der Screeninggruppe, obwohl dort der Ernährungszustand besser war.

Matel & Milla (2009) stellen ebenfalls heraus, dass die Kausalität zwischen Lungendysfunktion und Malnutrition weiterhin ungeklärt ist. Sie zitieren Studien die bei CF-Kindern, die durch Neugeborenen-Screening identifiziert wurden, bereits Entzündungsprozesse in den Lungen zeigen, bevor eine klinisch auffällige Dysfunktion eintritt.<sup>11</sup> Prognostisch relevant ist die Statur der CF-Kinder, insbesondere eine Auswer-

---

<sup>10</sup> Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583-91.

<sup>11</sup> siehe auch: Sly PD, Brennan S, Gangell C et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:146-52.

**ABSTRACT:**

**RATIONALE:** The promise of newborn screening (NBS) for cystic fibrosis (CF) has not been fully realized, and the extent of improvement in respiratory outcomes is unclear. We hypothesized that significant lung disease was present at diagnosis. **OBJECTIVES:** To determine the extent of lung disease in a geographically defined population of infants with CF diagnosed after detection by NBS. **METHODS:** Fifty-seven infants (median age, 3.6 mo) with CF underwent bronchoalveolar lavage and chest computed tomography (CT) using a three-slice inspiratory and expiratory protocol. **MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS:** Despite the absence of respiratory symptoms in 48 (84.2%) of infants, a substantial proportion had lung disease with bacterial infection detected in 12 (21.1%), including *Staphylococcus aureus* (n = 4) and *Pseudomonas aeruginosa* (n = 3); neutrophilic inflammation (41.4 × 10<sup>3</sup> cells/ml representing 18.7% of total cell count); proinflammatory cytokines, with 44 (77.2%) having detectable IL-8; and 17 (29.8%) having detectable free neutrophil elastase activity. Inflammation was increased in those with infection and respiratory symptoms; however, the majority of those infected were asymptomatic. Radiologic evidence of structural lung disease was common, with 46 (80.7%) having an abnormal CT; 11 (18.6%) had bronchial dilatation, 27 (45.0%) had bronchial wall thickening, and 40 (66.7%) had gas trapping. On multivariate analysis, free

tion von Registerdaten für die height-for-age-Perzentile zeigte eine Assoziation von Überlebensdauer mit der Körpergröße (siehe Beker et al. 2001). Eine neue Studie legt den zeitlichen Zusammenhang von Wachstumsrückstand und Verschlechterung der Lungenfunktion nahe (Assael et al. 2009). Es kann vermutet werden, dass sich besseres Körperwachstum bei kleinen Kindern auch in einer besseren Entwicklung der Lunge zeigt und hierdurch die Verschlechterung der Lungenfunktion verzögert wird. In Teilen wortgleich zu Milla 2004.

Die Publikation von Buzzetti et al. (2009) stellt eine Übersicht über Registerdatenauswertungen aus einer Literaturrecherche in Medline und Embase dar. Die Recherche wurde durch Anfragen bei den identifizierten Registern ergänzt. Es handelt sich um den ersten Teil einer Artikelserie. In der vorliegenden Publikation wurden Auswertungen zur Mortalität und zum Überleben ausgewertet. Einschlusskriterium war, dass es sich um ein formal etabliertes Register auf mindestens nationaler Ebene handelt. Von 193 potentiell relevanten Publikationen wurden 15 hinsichtlich Angaben zur Mortalität ausgewertet. Die Auswertung der Studien erfolgte anhand eines Auswertungsrasters, das relevante Angaben zum Register selbst und den erfassten Patientendaten enthielt. Es wurden Publikationen aus Deutschland, England, Frankreich, Italien, Kanada, Schweden und den USA ausgewertet. Zusätzlich zu den in dieser Stellungnahme ebenfalls berücksichtigten Registerauswertungen wurden auch italienische Registerdaten (Publikationssprache italienisch) ausgewertet. Die italienischen Daten zeigen, in Übereinstimmung mit den übrigen Registerauswertungen einen Anstieg der Lebenserwartung; der Zusammenhang mit dem Ernährungszustand wurde offenbar nicht untersucht (cf. Tabelle 3 S. 233). Drei Register (Kanada, USA, Deutschland) zeigten einen negativen Einfluss von schlechtem Ernährungszustand und reduzierter Lungenfunktion auf das Überleben. Die Autoren diskutieren mögliche Biasquellen beim Vergleich von Registerdaten. Demnach sind Intraregistervergleiche weniger anfällig für Verzerrungen als Vergleiche zwischen Registern, z.B. aufgrund von unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung der Lungenfunktion, Wachstum oder Untersuchungsfrequenz. Eine weitere wichtige Störquelle können milde bzw. atypische Formen der CF sein, die aufgrund der besseren Diagnosemöglichkeiten (DNA-Mutationsanalysen!) identifiziert werden. Insbesondere Pankreasinsuffizienz und Modus der Diagnose sollten bei den Auswertungen berücksichtigt werden.

## **Diskussion**

### *Evidenzlage*

Die verfügbaren Daten zum Zusammenhang zwischen Ernährungszustand und Überleben stammen fast ausschließlich aus CF-Registern, Querschnittsstudien und retrospektiven Kohortenstudien. Unter Kohortenstudie wird hierbei jede definierte Gruppe von Individuen verstanden, die über eine bestimmte Zeit beobachtet werden (Szklo & Nieto 2007). Es fand sich lediglich eine prospektive Kohortenstudie (Peterson et al. 2003), die allerdings nur die Entwicklung der Lungenfunktion, nicht die Mortalität untersuchte. Eine weitere prospektive Studie, die ebenfalls nicht die Mortalität als Endpunkt hatte, war die Subgruppenanalyse des Wisconsin-RCT (Farrell et al. 2005) mit den Endpunkten körperliche Entwicklung und Lungenfunktion.

---

neutrophil elastase activity was associated with structural lung disease. Most children with structural lung disease had no clinically apparent lung disease. CONCLUSIONS: These data support the need for full evaluation in infancy and argue for new treatment strategies, especially those targeting neutrophilic inflammation, if the promise of NBS for CF is to be realized.

Entsprechend der vorliegenden Evidenz ist ein direkter (kausaler) Einfluss des Neugeborenen Screenings auf die Mortalität aus keinem der in der Nutzenbewertung ausgewerteten RCTs abzuleiten. Die Studien wurden daher im Hinblick auf die Aussagekraft basierend auf dem Studiendesign ausgewertet (Tabelle 14 und 15). Hierzu wurde eine Unterteilung in (vergleichende) Querschnittsstudien, Registerdatenauswertungen und (retrospektive und prospektive) Kohortenstudien vorgenommen. Außerdem wurde eine Subgruppenanalyse des Wisconsin-RCT berücksichtigt. Lediglich zwei Studien (Petersen et al. 2003, Farrell et al. 2005) weisen ein prospektives Design auf.

Es ist zu beachten, dass kanadische und US-Registerdaten z.T. mehrfach ausgewertet wurden. Dies betrifft die Studien von Corey et al. 1988 [1972-1981], Lai et al. 1999 [1992-1994], Corey & Farewell 1996 [1970-1989], Beker et al. 2001 [1980 und 1989] und Emerson et al. 2002 [1990 und 1998].

#### *Zusammenhang von Gewicht und Lungenfunktion*

Die Studien erlauben insgesamt keine valide Aussage dazu, ob eine verbesserte Lungenfunktion auf ein besseres Wachstum und höheres Gewicht zurückzuführen ist oder dieses bedingt. Die einzige prospektive Studie hierzu (Peterson et al. 2003) zeigt aber keine konsistenten Ergebnisse und hat den P. aeruginosa-Status nicht berücksichtigt. Eine Aussage zur Kausalität von Ernährung und Lungenfunktion ist daher nicht möglich.

Insbesondere die Registerdatenauswertungen, die in der Regel versuchen, prognostische Faktoren auf das Überleben in multivariaten Modellen zu untersuchen, kommen konsistent zu dem Ergebnis, dass Ernährung und Lungenfunktion unabhängige Prädiktoren für die Prognose darstellen. Dies gilt auch für die überwiegend retrospektiv angelegten Kohortenstudien (vgl. Tabellen 14 und 15).

#### *Einfluss des Screenings auf Gewicht bzw. Lungenfunktion*

Da eine Trennung von Ernährungszustand und Lungenfunktion als prognostische Faktoren im Rahmen dieser Stellungnahme nicht ohne weiteres möglich ist, wurden beide Aspekte in einem zeitlichen Ablaufmodell ohne Reihenfolge berücksichtigt.<sup>12</sup> Entlang des zeitlichen Ablaufmodells wurden die ausgewerteten Studien Teilfragestellungen zugeordnet, wie in den folgenden Abbildungen dargestellt. Den graphischen Darstellungen liegt das Modell zugrunde, wonach Neugeborenen Screening zu einer Vorverlagerung der Diagnosestellung und damit zu einer früheren Einleitung einer Therapie führt. Diese sollte sich in besserem Ernährungszustand und höherer Lungenfunktion im Vergleich zu nicht durch Screening identifizierten CF-Patienten und letztendlich in einer verringerten Mortalität niederschlagen. Tabelle 15 enthält die aus den Studien ableitbaren Aussagen sowie die wichtigsten Limitationen.

In den Abbildungen 10-12 werden die Studien entsprechend ihres Designs und ihrer Teilfragestellungen dargestellt.

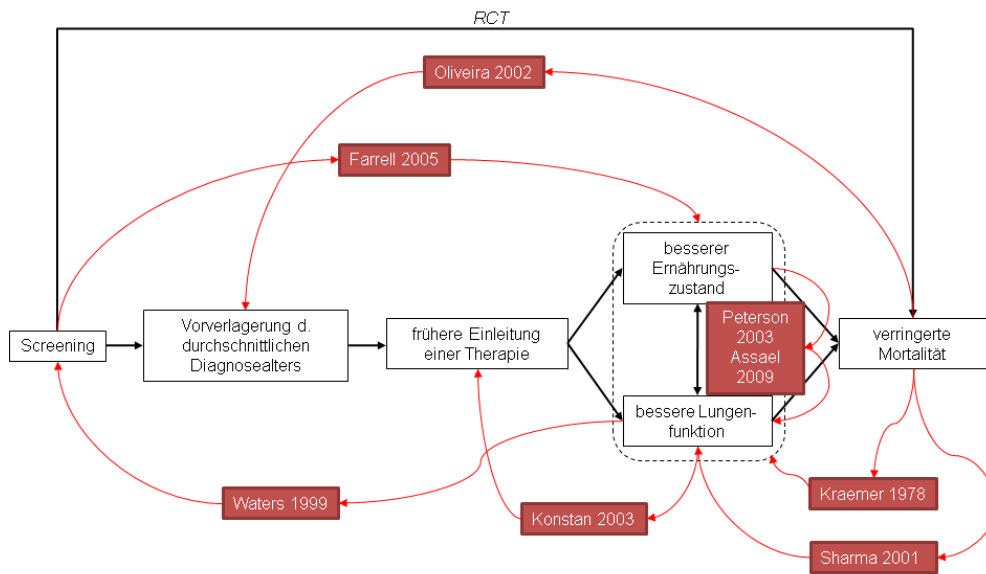
---

<sup>12</sup> Vgl. hierzu die Übersichtsarbeit von Matel und Milla (2009).

Tabelle 15: Aussagekraft und Limitationen der ausgewerteten Studien

Studie	Aussagekraft	Limitationen
<i>Querschnittsstudien</i>		
Corey et al. 1988	Hinweis aus Assoziationsstudie auf die Relevanz der Ernährung (fettreiche Diät) für die Prognose	Validität der Perzentilangaben für Größe und Gewicht insbesondere für Geschlechtsunterschied fraglich, dadurch Vergleichbarkeit eingeschränkt
Nir et al. 1996	Hinweis auf Assoziation zwischen BMI und Lungenfunktion	kleine Stichprobe, keine altersstratifizierte Auswertung
Lai et al. 1999	Hinweis aus Assoziationsstudie auf die Relevanz der Ernährung (fettreiche Diät) für die Prognose	keine Angaben zur Lungenfunktion berichtet
<i>Registerdatenauswertungen</i>		
Corey & Farewell 1996	Hinweis auf höhere Sterblichkeit bei Diagnosestellung nach dem 6. bis zum 24. Lebensmonat; Lungenfunktion wichtigster Prädiktor für Mortalität	klinische Daten standen nur für einen Teil des Analysezeitraums zur Verfügung; Confounding möglich
Beker et al. 2001	Wachstum unterhalb der 5. Perzentile ist ein negativer prognostischer Faktor für Sterblichkeit, unabhängig vom Geschlecht	keine Daten zum Gewicht berichtet
Emerson et al. 2002	positiver <i>P. aeruginosa</i> -Status, CF-bedingte Hospitalisierung und Gewicht unterhalb der 5. Perzentile sind signifikante Prädiktoren für Sterblichkeit	10% lost to follow-up, Daten zum Infektionsstatus lückenhaft
Steinkamp et al. 2002	Assoziation von Gewichtsverlust und Verschlechterung der Lungenfunktion	<i>P. aeruginosa</i> -Status als möglicher Confounder; Kinder <2 J. nicht berücksichtigt
<i>Kohortenstudien</i>		
Kraemer et al. 1978	Hinweis auf Untergewicht als prognostisch ungünstiger Faktor für Sterblichkeit	retrospektives Design, kleine Stichprobe
Waters et al. 1999	Hinweis auf Größenunterschied und bessere Lungenfunktion in der gescreenten Gruppe nach 10 Jahren Follow-up	retrospektives Design, kleine Stichprobe; Confounding möglich durch unterschiedlich lange Therapie mit Pankreasenzymen der neuen Generation in den beiden Gruppen
Sharma et al. 2001	Hinweis auf Mangelernährung und Lungenfunktion als ungünstige prognostische Faktoren für die Sterblichkeit	retrospektives Design
Oliveira et al. 2002	Hinweis auf niedrigen Shwachman-Score als prognostischen ungünstigen Faktor für die Sterblichkeit	retrospektives Design, kleine Stichprobe; Informationen zum Alter fehlen, Repräsentativität fraglich; keine Angaben zur Lungenfunktion; Kinder mit Mekoniumileus in die Auswertung eingeschlossen
Konstan et al. 2003	Hinweis auf Assoziation von Untergewicht und reduzierter Lungenfunktion	retrospektives Design; fehlende Werte bei ca. 40% der Kinder, dadurch Verzerrung der Stichprobe nicht ausgeschlossen
Peterson et al. 2003	Hinweis auf Assoziation von Gewichtszunahme mit verbesserter Lungenfunktion	<i>P. aeruginosa</i> -Kolonisierung nicht berücksichtigt
Assael et al. 2009	Hinweis auf Assoziation von reduzierter Lungenfunktion und niedrigerer Wachstumsgeschwindigkeit	retrospektives Design; Vergleich mit anderen Studien sowie Interpretation (Wachstumsgeschwindigkeit) problematisch; keine Angaben zu Gewicht und Ernährungszustand
<i>RCT</i>		
Farrell et al. 2005	Hinweis auf höhere z-Scores in der Screeninggruppe	nicht präspezifizierte Subgruppenanalyse; Bias nicht ausgeschlossen





Hinweis: Pfeilrichtung gibt retrospektives oder prospektives Design an

Abbildung 10: Kohortenstudien und die von ihnen untersuchten Teilfragestellungen

Die Abbildung 10 verdeutlicht graphisch die in den Kohortenstudien untersuchten Zusammenhänge. Bei den ausgewerteten Kohortenstudien, die das untersuchten, erwiesen sich Mangelernährung und reduzierte Lungenfunktion (jeweils im Vergleich zum altersentsprechenden Durchschnitt) als unabhängige Prädiktoren für die Mortalität, ohne das eine klare Abfolge von Ernährungsstatus und Lungenfunktion erkennbar wird.

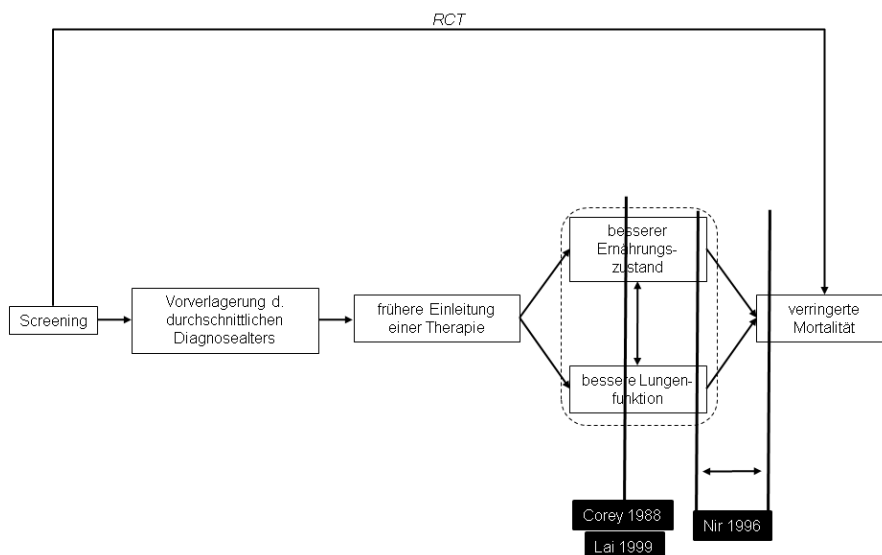


Abbildung 11: Querschnittsstudien, die den Zusammenhang von Ernährung, Lungenfunktion und Mortalität untersuchen. Corey et al. (1988) und Lai et al. (1999) werteten jeweils Daten aus CF-Zentren in Kanada und den USA aus.

Die in Abbildung 11 dargestellten Querschnittsstudien zeigen Hinweise, dass ein höherer BMI einmal mit fettreicher Diät in Verbindung mit der Substitution von Pankreasenzymen assoziiert ist, andererseits ein höherer BMI mit besserer Lungenfunktion. Die Studie von Lai et al. (1999) basiert zwar auf Registerdaten, wurde aber als Vergleich zweier Querschnittsstudien hier eingeordnet.

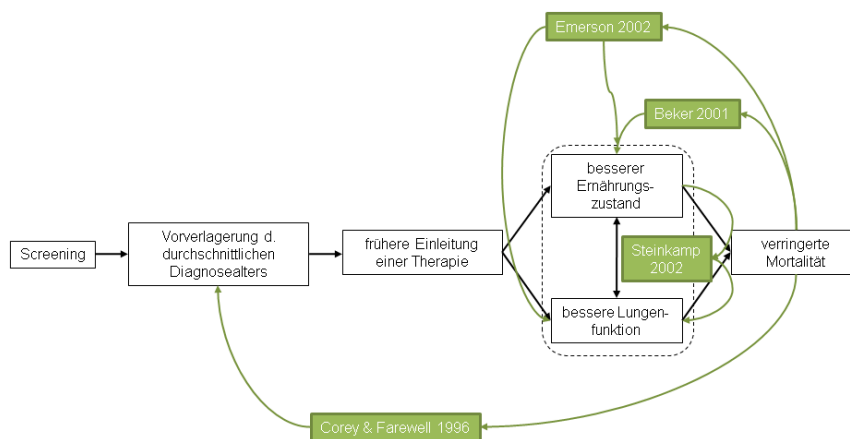


Abbildung 12: Registerdatenauswertungen, die jeweils retrospektiv den Zusammenhang von Überleben bzw. Ernährung und Lungenfunktion untersuchten

Die Auswertung der Registerstudien (Abbildung 12) schließlich ergibt konsistent eine Assoziation von Mangelernährung und Lungenfunktion. Corey & Farewell (1996) zeigten eine Assoziation von Diagnosealter und Sterberisiko auf.

### *Methodische Limitationen*

Die wichtigste Limitation besteht im retrospektiven Design fast aller Studien. Eine kausale Beziehung von Ernährung und Überleben lässt sich nicht ableiten, auch nicht aus den beiden prospektiv angelegten Studien. Die meisten Studien weisen zudem methodische Mängel oder Einschränkungen auf (vgl. Tabelle 14). Die prospektiv geplante Kohortenstudie von Peterson et al. (2003) zeigt keinen eindeutigen Zusammenhang von Gewicht und Lungenfunktion. Die Subgruppenanalyse der randomisierten kontrollierten Studie von Farrell et al. (2005) stützt zwar den Zusammenhang, ist aber aus methodischen Gründen schwer zu interpretieren.

### **Fazit**

Zusammengenommen ergibt sich durch die „Verkettung“ der Studienergebnisse lediglich ein Hinweis für eine reduzierte Mortalität durch Screening. Hierbei handelt es sich um eine indirekte Verknüpfung von Studienergebnissen. Ein kausaler Nachweis hat sich auf der Basis der vorhandenen Evidenz nicht ergeben.

## **8.5.2 Potentieller Schaden des CF-Screenings anhand der in dem Bericht zum Neugeborenen Screening ausgewerteten Studien**

In der Sitzung der AG Kinder-Richtlinie am 22.4.2010 wurde vereinbart, zur Abschätzung des Schadens eines Screenings im Rahmen der Nutzenbewertung die recher-

chierte Literatur nach potenziellen Schadensgrößen unter folgenden Aspekten zu prüfen:

- Risiken des Testverfahrens
- Längere Morbiditätsphase mit unveränderlicher Prognose
- Überdiagnostik und -behandlung fraglicher Befunde
- Fälschliche Vermittlung von Sicherheit für Teilnehmer mit falsch-negativen Befunden
- Wartezeit bis zum abschließenden Untersuchungsergebnis kann als belastend empfunden werden
- Recht auf Nichtwissen Heterozygoter

### **Vorgehensweise**

Die für den „Bericht zum Neugeborenencreening auf Mukoviszidose“ (Stand: 22.6.2009) ausgewerteten Studien im Teil 8.2 (Ergebnisse der Primärstudien zum Nutzen eines Neugeborenencreenings auf Mukoviszidose) wurden unter den o.g. Fragestellungen erneut geprüft. Die Ergebnisse wurden tabellarisch dargestellt. Unabhängig von dieser Auswertung ist auf den Abschnitt 8.2.2.2.5 (S. 43) in dem Bericht hinzuweisen, der feststellt, dass keine „negativen Endpunkte“ (abgesehen von dem Problem der *P. aeruginosa*-Infektionen in dem Wisconsin-RCT) in den Studien vergleichend ausgewertet wurden.

### **Ergebnis**

Insgesamt wurden im o.g. Berichtsteil 27 Publikationen ausgewertet. Diese verteilen sich wie in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Übersicht über die ausgewerteten Publikationen

<b>Studie</b>	<b>Anzahl Publikationen</b>
Wisconsin-Studie (RCT)	7
Wales & Midlands-Studie (RCT)	4
Australien: New South Wales (Kohortenstudie)	3
Australien: Queensland (Kohortenstudie)	1
Frankreich (Kohortenstudie)	2
Italien: Venetien-Sizilien (Kohortenstudie)	1
Italien: Piemont (Kohortenstudie)	1
Italien (Registerdaten)	1
England (Registerdaten)	3
USA (Registerdaten)	4

In Tabelle 17 sind die Aussagen zum Schadenpotential dargestellt, die sich in diesen Publikationen finden lassen.

Tabelle 17: Aussagen zum Schaden des Neugeborenen Screenings auf Cystische Fibrose

Studie	Design / Kontext	Ergebnis
Accurso et al. 2005	Registerdatenauswertung, USA von 2000-2002 neu durch Screening (256) und symptomatisch (1.760) identifizierte Fälle im US-CF-Register retrospektiv verglichen	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Assael et al. 2002	Registerdatenauswertung, Italien Auswertung der im Zentrum von Verona betreuten 593 CF-Patienten die zwischen 1958 und 2000 diagnostiziert wurden (davon 301 durch Screening); Screening in der Region seit 1973	Hinweis in der Diskussion S. 401: „...neonatal screening also identifies patients with mild or even asymptomatic forms, who have a better prognosis than “symptomatic” patients do.“
Baussano et al. 2006	Kohortenstudie, Italien Vergleich von 27 CF-Fällen die vor der Einführung des Screenings anhand von Symptomen seit 1997 identifiziert wurden (historische Kontrollen) mit 44 Kindern, die durch Screening seit 2000 identifiziert wurden hinsichtlich der Zeit bis zur Erstinfektion mit <i>P. aeruginosa</i> ; Follow-up 1 Jahr	<u>Fragestellung</u> : ist das Risiko für eine frühe <i>P. aeruginosa</i> -Infektion bei gescreenten Kindern erhöht: <u>Ergebnis</u> : kein Unterschied im Anteil der Kinder, die sich nach einem Jahr erstmals mit <i>P. aeruginosa</i> infizieren Hinweis in der Diskussion S. 892: „...the practice, repeatedly adopted in the RRCCF*, of mainstreaming infants into the chest clinic for additional diagnostic evaluation after a positive screening test may have exposed children with CF to an early risk of nosocomial <i>P. aeruginosa</i> infection...“ S. 893: „...given the younger age at diagnosis, screened children may be more rapidly infected by nosocomial <i>P. aeruginosa</i> strains.“
Bowling et al. 1988	Kohortenstudie, Australien Vergleich von 23 CF-Fällen die vor der Einführung des Screenings von 1980-1983 anhand von Symptomen identifiziert wurden (historische Kontrollen) mit 28 Kindern, die durch Screening von 1982-1985 identifiziert wurden; Follow-up 2 Jahre	<i>P. aeruginosa</i> -Infektionen nicht berichtet Tab. 2 S. 197: Anteil der Kinder in der Screeninggruppe, die bis zu zweimal wg. einer <i>chest infection</i> behandelt wurden 68% vs. 39% in der ungescreenten Gruppe; 2 Kinder in der ungescreenten Kohorte hatten $\geq 11$ Behandlungen Hinweis in der Diskussion S. 198: psychosoziale Aspekte der falsch-positiven Ergebnisse und der Wiedereinbestellungen sowie der Diagnose in <i>well babies</i> müssen diskutiert werden
Chatfield et al. 1990	prospektiv, kontrolliert, Wales & Midlands 48 CF-Patienten in der Screening- und 37 in der symptomatischen Gruppe seit 1985; Follow-up 2 Jahre	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet

**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
Abteilung Fachberatung Medizin

Chatfield et al. 1991	wie Chatfield et al. 1990, aber jetzt 58 durch Screening entdeckte und 44 symptomatisch entdeckte CF-Kinder mit 4 Jahren Follow-up	Tab. 3, S. 31: 28% der Kinder in der Screeninggruppe bei klinischer Untersuchung „asymptomatisch“ vs. 0% in der ungescreenten Gruppe kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Doull et al. 2001	wie Chatfield et al., 74 Kinder in der Screening- und 59 in der ungescreenten Gruppe, Follow-up seit 1990, Fokus auf Mortalität	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Farrell et al. 2001	randomisiert kontrolliert, USA (Wisconsin) Rekrutierung von 1985-1994, 56 CF-Patienten in der Screening- und 48 in der Kontrollgruppe	Fokus der Publikation: Ernährungsstatus im Gruppenvergleich Hinweis in der Diskussion, S. 12: „...unbiased, longitudinal assessment of nutritional outcomes in children with CF strongly indicates significantly better long-term growth in patients who experienced early diagnosis through screening, while no persistent risks have been detected, despite continuous scrutiny over 14 years in this study.“ kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Farrell et al. 2003	wie Farrell et al. 2001	Fokus der Publikation: Ergebnisse der quantitativen Röntgenuntersuchungen, Analyse der Unterschiede zwischen den Gruppen im Zusammenhang mit <i>P. aeruginosa</i> -Infektionen trotz schlechterer Röntgenscores in der Screeninggruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Lungenfunktion (vgl. Abb. 1 S. 1102) kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Farrell et al. 2005	wie Farrell et al. 2001, aber Subgruppenanalyse der Kinder mit Pankreasinsuffizienz, 49 Kinder in der Screening- und 31 in der Kontrollgruppe	Hinweis in der Diskussion, S. S35: „...to avoid pathogen-exposure risks earlier in screened patients, effective infection control practices must accompany follow-up care because the benefits of screening can potentially be overwhelmed by the risks of premature infection with PA.“ kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Koscik et al. 2004	wie Farrell et al. 2001, Subgruppenauswertung zur kognitiven Funktion, 42 Kinder in der Screening- und 47 in der Kontrollgruppe ausgewertet	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Koscik et al. 2005	wie Farrell et al. 2001, Analyse der Lebensqualität der Kinder >6,5 J., 15 Kinder in der Screening- und 21 in der Kontrollgruppe	in dem untersuchten Sample war die Lungenfunktion in der Kontrollgruppe besser, es zeigten sich aber keine Unterschiede in der Lebensqualität

**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
Abteilung Fachberatung Medizin

Lai et al. 2004	Registerdatenauswertung, USA retrospektive vergleichende Auswertung von 27.703 Patienten im US-CF-Register, die von 1986 bis 2000 registriert wurden, in 4 Gruppen nach Art der Diagnose: Mekoniumileus, symptomatisch, Screening, positive Familienanamnese (asymptomatisch), hinsichtlich Überleben und Lungenerkrankung	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Lai et al. 2005	Registerdatenauswertung, USA wie Lai et al. 2004, aber Schwerpunkt auf Alter bei Diagnosestellung; 27.692 CF-Fälle in der Analyse	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Mastella et al. 2001	Vergleiche von zwei Kohortenstudien, Italien (Nordost-Italien, Venetien, Sizilien) Studie I: durch Screening mittels Albumin im Mekonium (58), durch Mekoniumileus (45) und symptomatisch (94) identifizierte Fälle in Nordost-Italien von 1973-1981 Studie II: Vergleich der Region Venetien (IRT-Screening, 126 Fälle) mit Sizilien (symptombasiert, 152 Fälle), Zeitraum von 1983-1992	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
McKay et al. 2005	Kohortenstudie, Australien (New South Wales) retrospektiver Vergleich von 48 CF-Fällen die vor Einführung des Screenings von 1978-1981 anhand von Symptomen identifiziert wurden (historische Kontrollen) mit 52 Kindern, die durch Screening von 1981-1984 identifiziert wurden; Follow-up 15 Jahre	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Mischler et al. 1989	randomisiert kontrolliert, USA (Wisconsin) Zwischenbericht, bis Ende 1988 48 CF-Fälle identifiziert; Auswertung psychosozialer Auswirkungen falsch-positiver IRT-Tests; Rücklaufquote unklar	bei 27 durch Screening identifizierten Fällen 172 positive IRT-Tests, 110 falsch-positiv Eltern waren zwischen der Ergebnismitteilung des IRT und dem Schweißtest (im Durchschnitt 3 Tage) besorgt, aber auch dankbar für die frühzeitige (vermeintliche) Entdeckung der Krankheit

**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
Abteilung Fachberatung Medizin

Mischler et al. 1998	wie Mischler et al. 1989 Befragung von 135 Familien, in denen Kinder mit CF diagnostiziert wurden (Screening- und Kontrollgruppe) bzgl. Wissen um die Krankheit und Reproduktionsverhalten; außerdem Befragung von 379 Familien mit falsch-positiven Testresultaten (268 nur IRT, 111 IRT+DNA)	Details zu den Ergebnissen siehe Nutzenbericht S. 34f. Hinweis S. 49: „... it is still difficult to reach definitive conclusions about the overall benefit / risk relationship of this component of the screening system. Newborn screening for CF does not seem to have a significant impact on reproductive attitudes and behavior of parents.“ S. 50: „Although most families understood the implications for their child being a carrier for CF, some were confused.“ „...69% did not understand that their risk of having a child with CF was still greater than the general population.“ „Our findings demonstrate that the genetic information presented to false-positive families is prone to misunderstanding.“
Ryley et al. 1988	prospektiv, kontrolliert, Wales & Midlands 37 CF-Patienten durch Screening nach 2 J., 9 Monaten identifiziert, 26 durch Symptome	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Sims et al. 2005a	Registerdatenauswertung, England Daten aus der United Kingdom Cystic Fibrosis Database, retrospektiver Vergleich von klinisch diagnostizierten (N=950) vs. durch Screening identifizierten (N=184) CF-Fällen zwischen 1 und 9 Jahren mit vollständigen Datensätzen im Jahr 2002 (matched pairs); Fokus auf anthropometrische Unterschiede	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Sims et al. 2005b	wie Sims et al. 2005a, identischer Datensatz, Fokus auf Therapieintensität	Hinweis S. 309: „A potential risk in NBS programs is the inappropriate “out-of-protocol” initiation of therapies to asymptomatic patients after NBS.“ „...our data do not support this potential concern because for up to 6 years after NBS, we found proportionally fewer NBS children treated with nebulized and intravenous antibiotic therapy.“
Sims et al. 2007	wie Sims et al. 2005a Auswertung der Delta-F508-homozygoten Kinder, die 2000-2002 1-10 J. alt waren; Einteilung in frühe (d.h. innerhalb von 2 Monaten) und späte klinisch diagnostizierte Fälle; 153 CF-Fälle durch Screening identifiziert, 356 und 481 in den beiden symptomatischen Gruppen	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Siret et al. 2000	Kohortenstudie, Frankreich retrospektiver Vergleich von CF-Kindern in einer Region mit Screening seit 1989 (Bretagne, N=77) mit CF-Fällen aus einer Region ohne Screening (Loire, N=36), Follow-up 9 J.,	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet

**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
 Abteilung Fachberatung Medizin

Siret et al. 2003	wie Siret et al. 2000, Follow-up 10 J.	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Wang et al. 2001	Registerdatenauswertung, USA 3.625 CF-Fälle, die von 1982-1990 diagnostiziert wurden und höchstens 36 Monate alt waren, wurden in 4 Gruppen eingeteilt (siehe Lai et al.) und retrospektiv hinsichtlich <i>P. aeruginosa</i> -Aquisition verglichen	kein Hinweis auf frühere <i>P. aeruginosa</i> -Aquisition bei durch Screening identifizierten CF-Fällen
Waters et al. 1999	wie McKay et al. 2005, aber 57 CF-Fälle vor Einführung und 60 nach Einführung (weniger Drop-out), Follow-up 10 Jahre	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet
Wilcken & Chalmers 1985	wie McKay et al. 2005, aber 56 CF-Fälle vor Einführung und 40 nach Einführung, Follow-up 2 Jahre, Fokus auf Morbidität (Krankenhouseinweisungen)	kein Ergebnis zu Schadenpotential des Screenings berichtet

\* Regional Reference Centre for Cystic Fibrosis



Es finden sich nur in wenigen Publikationen Aussagen zum Schadenpotential des Neugeborenen Screenings auf Mukoviszidose. In 19 der 27 ausgewerteten Publikationen finden sich keine Ergebnisse zu diesem Aspekt (vgl. Tabelle 17). In 3 Publikationen finden sich lediglich in der Diskussion unspezifische Hinweise darauf, dass durch das Screening milde bzw. asymptomatische Formen der CF identifiziert werden könnten und ggf. eine Übertherapie resultieren könnte. Dies wurde in einer Publikation adressiert, der Verdacht ließ sich aber nicht erhärten (Sims et al. 2005b). Die Arbeitsgruppe der Wisconsin-Studie beschäftigt sich in mehreren Publikationen mit dem Gruppenunterschied bei den *P. aeruginosa*-Infektionen. Hieraus wird die Forderung abgeleitet, effektive Hygienestandards einzuführen, um eine Übertragung von *P. aeruginosa* auf bisher nicht infizierte Kinder aus dem Screeningprogramm zu vermeiden. Dieses Risiko wird in zwei anderen Publikationen aufgegriffen (Baussano et al. 2006, Wang et al. 2001), dort wurde aber kein erhöhtes Infektionsrisiko für gescreente CF-Kinder berichtet. Ebenfalls aus der Wisconsin-Studie resultieren zwei Publikationen, die sich mit psychosozialen Aspekten des Screenings sowie Auswirkungen falsch-positiver IRT-Tests beschäftigen (Mischler et al. 1989, 1998). Die Zeitspanne der Unsicherheit zwischen (falsch-)positivem IRT-Test und dem Schweißtest wurde mit 3 Tagen angegeben, die für die Eltern mit großer Besorgnis verbunden ist, aber auch mit der Gewissheit, die Krankheit vermeintlich rechtzeitig entdeckt zu haben. Allerdings zeigte sich ein erhöhter Aufklärungsbedarf für Eltern, deren Kinder als Carrier im DNA-Test identifiziert wurden.

### **Fazit**

Eindeutige Belege für einen Schaden des Neugeborenen Screenings auf Mukoviszidose finden sich nicht. Allerdings lassen sich Ansatzpunkte finden, die bei der Implementation eines Screeningprogramms zu beachten sind.

### **8.5.3 Modellierung der diagnostischen und finanziellen Auswirkungen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose**

Die Abteilung Fachberatung Medizin wurde von der AG Kinder-Richtlinie im Rahmen der Nutzenbewertung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose damit beauftragt, die diagnostischen und finanziellen Auswirkungen der Einführung eines solchen Screenings in Deutschland zu modellieren. Die Ergebnisse der Modellierung wurden in der AG-Sitzung am 27.05.2010 präsentiert. Die vorliegende Zusammenfassung enthält die wesentlichen Informationen zum Aufbau des Modells und den Ergebnissen. Anfang 2013 wurde das Modell für die Parameter der IRT-PAP-Strategie angepasst.

### **Methodik**

Die entscheidungsanalytische Kohortensimulation stellt eine Zusammenführung verschiedener Parameter des Screenings sowie der Erkrankung, ihrer Behandlung und ihrer Konsequenzen in einem Entscheidungsbaum dar. Zur Sicherstellung der größtmöglichen Transparenz und Variabilität wurde das Modell mit Hilfe von Microsoft Excel erstellt. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Evidenz zu existierenden Screening-Programmen sowie den eingegangenen Stellungnahmen wurden drei Screening-Strategien basierend auf IRT-DNA im Modell simuliert:

1. IRT-DNA-IRT (für DNA+/-) mit failsafe
2. IRT-DNA-IRT (für DNA+) mit failsafe

### 3. IRT-DNA mit failsafe (ohne 2. IRT-Test)

Alle Strategien bauen zuerst auf einem IRT-Test aus der konventionell entnommenen ersten Blutprobe auf. Entsprechend einem Cut-off von 99. Perzentile erfolgt für 1 % der höchsten IRT-Werte der Kohorte ein DNA-Test (auf ca. 30 häufigste CF-Mutationen) aus derselben Blutprobe. Für die homozygoten oder compound-heterozygoten Fälle erfolgt die Diagnoseabsicherung mit einem Schweißtest. Die Strategie 1 sieht die Durchführung eines 2. IRT-Tests aus einer separaten Blutprobe für die heterozygoten Fälle vor (vgl. Abbildung 13). Für die Fälle oberhalb der 99. Perzentile erfolgt abschließend ein Schweißtest. Zur Berücksichtigung seltener Mutationen wird für die DNA-negativen in einer failsafe-Schleife für die extrem hohen IRT-Werte der ersten Blutprobe (oberhalb 99,9. Perzentile) ebenso ein 2. IRT-Test durchgeführt. Die Fälle oberhalb der 99. Perzentile werden analog zu einem Schweißtest überwiesen. Die Differenzen im Screening-Algorithmus der beiden anderen Strategien ergeben sich in der Durchführung des 2. IRT-Tests. Entsprechend Abbildung 2 entfällt für die zweite Strategie der Zwischenschritt des 2. IRT-Tests für die DNA-negativen der failsafe-Schleife. Die Fälle mit extrem hohen IRT-Werten der ersten Blutprobe (oberhalb 99,9. Perzentile) werden direkt zum Schweißtest überwiesen.<sup>13</sup> Bei der Strategie 3 entfällt der 2. IRT-Test zudem für die heterozygoten Fälle (vgl. Abbildung 15).

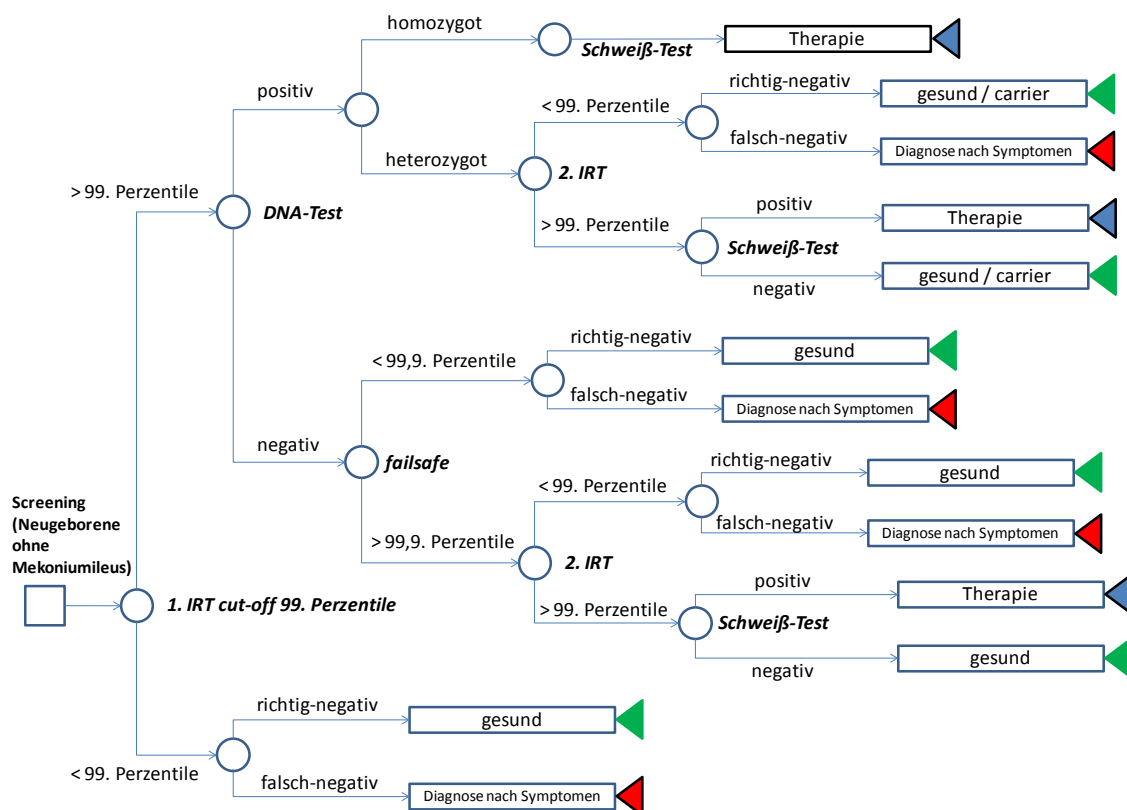


Abbildung 13: Screening-Strategie 1 (IRT-DNA-IRT (für DNA+/-) mit failsafe)

<sup>13</sup> Für die wenigen positiven CF-Fälle mit einem negativen DNA-Test wird auf die Annahme eines nachgelagerten umfassenderen Tests zur Bestimmung des Genotyps verzichtet.

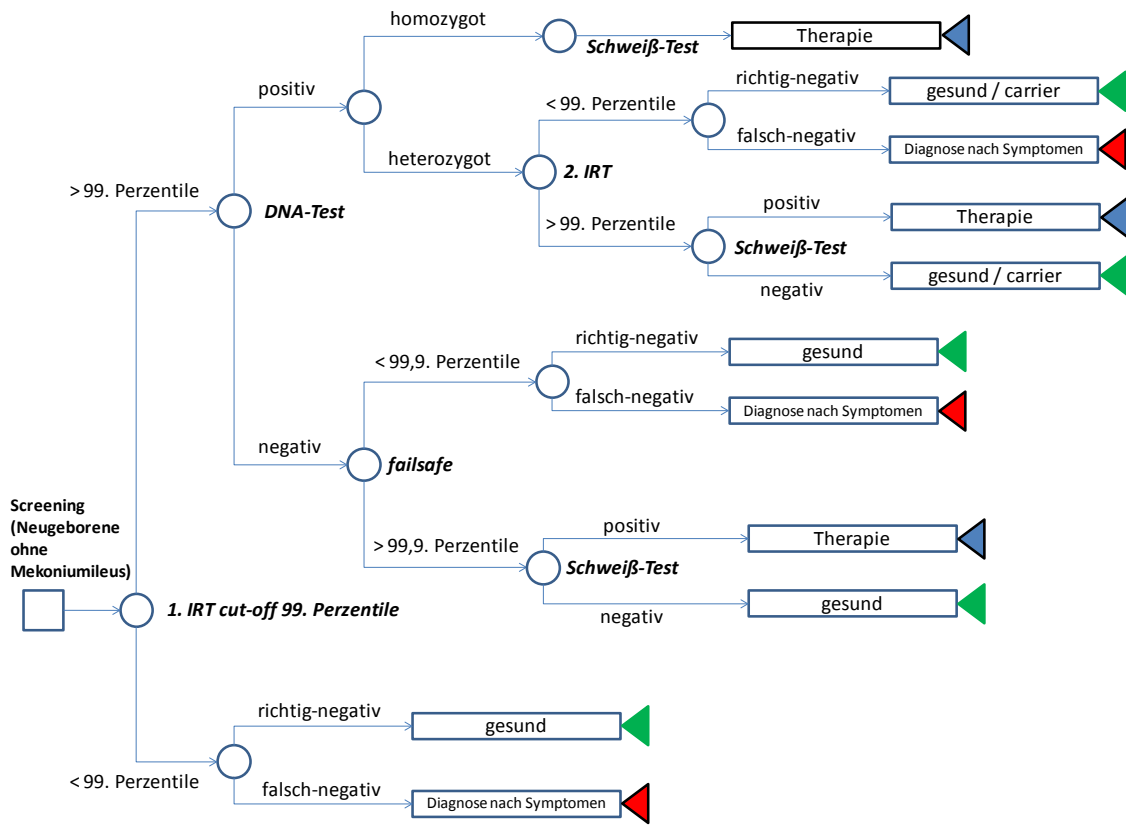


Abbildung 14: Screening-Strategie 2 (IRT-DNA-IRT (für DNA+) mit failsafe)

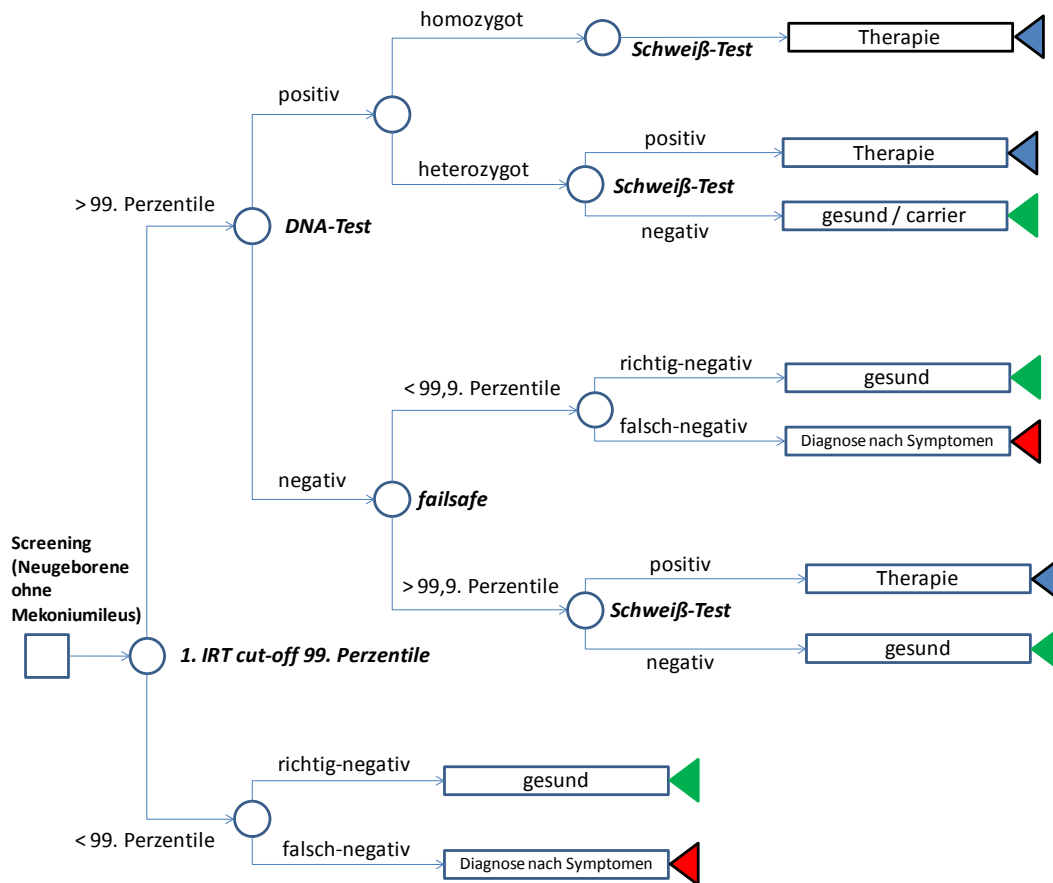


Abbildung 15: Screening-Strategie 3 (IRT-DNA mit failsafe (ohne 2. IRT-Test))

Die nachfolgende Tabelle 18 umfasst alle im Modell verwendeten Parameter. Die für das Screening relevante Kohorte umfasst alle jährlich Neugeborenen in Deutschland im Jahr 2008 reduziert um die CF-Fälle mit Mekoniumileus (vgl. Pollitt et al. 1997, Statistisches Bundesamt 2009, van der Akker-van Marle et al. 2006, Wunderlich et al. 2000). Die CF-Inzidenz wird auf 1:3000 geschätzt (vgl. World Health Organisation). Der Anteil der Carrier in der Bevölkerung wird mit 3,33 % angenommen und steigt für die Population oberhalb der 99. Perzentile des IRT auf 6 % (vgl. Castellani et al. 2005, Klinikum der Universität München, Ranieri et al. 1994, van der Akker-van Marle et al. 2006, Wunderlich et al. 2000).

**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
Abteilung Fachberatung Medizin

Tabelle 18: Verwendete Modellparameter

Geburten pro Jahr	682514
CF Inzidenz	0,000333
CF-Anteil mit Mekoniumileus	17%
Anteil der Homozygoten nach pos. DNA-Test	75%
Erfassungsquote der Mutationen durch DNA-Test	88%
Sensitivität des DNA-Tests (CF-Fälle)	97%
Carrier-Anteil (gesund) in der Bevölkerung	3,33%
Sensitivität des gesamten Screenings (ohne 2. IRT-Test)	98%
Carrier-Anteil nach dem 1. IRT	6%
Spezifität des 2. IRT-Tests	94%
Sensitivität des 2. IRT-Tests	92%
Anteil der DNA-negativen oberhalb der 99,9 Perzentile (failsafe)	7,63%
Kosten 1. IRT-Test	3,00 €
Kosten 2. IRT-Test	18,00 €
Kosten DNA-Test	100,00 €
Kosten Schweiß-Test	109,56 €
Kosten Diagnose anhand von Symptomen	9.096 €
Kosten CF-Behandlung pro Jahr (ohne Screening)	15.232 €
Kosten CF-Behandlung pro Jahr (mit Screening)	6.892 €
Testdauer 1. Blutprobe (ab Geburt) in Wochen	1,5
Testdauer 2. Blutprobe in Wochen	1,5
Testdauer Schweißtest in Wochen	1
Durchschn. Diagnosezeitpunkt (ohne Screening) in Wochen	178
Median des Diagnosezeitpunkts (ohne Screening) in Wochen	40
Differenz im Anteil der Kinder <10. Perzentile der Körpergröße nach 3 Jahren	20,5%
Differenz im Anteil der Kinder <10. Perzentile des Körpergewichts nach 3 Jahren	7,4%

Die Sensitivität des Screenings mit einem IRT-DNA (mit Failsafe)-Algorithmus (entspricht hier der Strategie 3) wird entsprechend den Ergebnissen der vorangegangenen Nutzenbewertung mit 98 % angenommen. Für die Strategien 1 und 2 mit einem nachgelagerten 2. IRT-Test wird dessen Sensitivität auf 92 % und Spezifität auf 94 % geschätzt (vgl. van der Akker-van Marle et al. 2006). Die Erfassungsrate der CF-Mutationen beim DNA-Test liegt bei rund 88 % und entspricht einer Sensitivität zur Entdeckung von CF-Fällen von 97 % (vgl. Klinikum der Universität München, Wunderlich et al. 2000). Der Anteil der DNA-negativen Fälle oberhalb der 99,9. Perzentile des IRT beim Failsafe wird auf 7,63 % geschätzt (vgl. Klinikum der Universität München, Pollitt et al. 1997, Comeau et al. 2004). Die Sensitivität und Spezifität des Schweißtests wird aufgrund der vorangegangenen Tests mit 100 % angenommen.

Die Modellperspektive entspricht (nach Möglichkeit) der Versichertengemeinschaft der GKV. Der Betrachtungshorizont liegt bei 3 Jahren, da eine längere Simulationsdauer mit erheblichen Verzerrungsrisiken verbunden ist. Zu den simulierten Outcomes des Modells zählen der diagnostische Ertrag, die Anzahl der Tests und Screening-bedingten Besuche, die Diagnosedauer sowie der Anteil der Kinder < 10. Perzentile der Körpergröße bzw. des Körpergewichts nach 3 Jahren. Die ökonomi-

schen Aspekte des Modells umfassen eine absolute und inkrementelle (vs. Welt ohne Screening) Budget Impact-Analyse sowie die Kosten-Effektivität des Screenings (pro entdeckten CF-Fall, pro Neugeborenen, pro vermiedenen Fall von <10. Perzentile der Körpergröße/des Körpergewichts nach 3 Jahren).

Für die Simulation der CF-Diagnosezeitpunkte ohne Screening wird eine Log-Normalverteilung angenommen. Als Richtwerte für die Verteilung werden der Mittelwert (178 Wochen) und der Median (40 Wochen) der Jahre 2006 bis 2008 bei Stern et al. 2009 verwendet. Die Testdauer der 1. und 2. Blutprobe wird jeweils mit 1,5 Wochen angenommen. Die Dauer des Schweißtests wird auf etwa eine Woche geschätzt. Die durch das Screening zu erreichende Differenz im Anteil der Kinder < 10. Perzentile der Körpergröße bzw. des Körpergewichts nach 3 Jahren wurde mit g3data aus den grafischen Ergebnissen von Farrell et al. 2005 extrahiert.

Die Stückkosten des ersten und zweiten IRT-Tests werden mit jeweils 3 EUR bzw. 18 EUR angenommen (vgl. Klinikum der Universität München, Sarles et al. 2005, Sims et al. 2007, van der Akker-van Marle et al. 2006). Die höheren Kosten des zweiten Tests ergeben sich aus dem administrativen Mehraufwand sowie den Anreisekosten der Eltern. Die Stückkosten eines DNA-Tests bzw. eines Schweißtests liegen bei 100 EUR bzw. 109,56 EUR (vgl. Klinikum der Universität München, Medizinische Hochschule Hannover, van der Akker-van Marle et al. 2006). Die finanziellen Aufwendungen für die finale CF-Diagnose in einer Welt ohne Screening werden mit rund 9 Tsd. EUR pro Fall angenommen (van der Akker-van Marle et al. 2006).<sup>14</sup> Die jährlichen Behandlungskosten junger CF-Patienten, die anhand von Symptomen diagnostiziert werden, liegen nach einer Untersuchung von Heimeshoff et al. 2010 bei 15.232 EUR. Entsprechend den britischen Daten von Sims et al. 2007 sind jedoch die Behandlungskosten einer Kohorte ohne Screening rund 2,21-mal so hoch wie die einer Kohorte mit Screening. Diese Relation wird auf Deutschland übertragen, so dass die jährlichen Behandlungskosten eines Kindes mit Screening-diagnostizierten CF-Fällen bei 6.892 EUR liegen. Aufgrund des Zeithorizonts von drei Jahren wird auf eine Diskontierung der gesundheitlichen und finanziellen Effekte verzichtet.

## **Ergebnisse**

Die jährliche Mukoviszidose-Inzidenz liegt bundesweit insgesamt bei rund 227 Fällen, wovon 189 Fälle (ohne Mekoniumileus) Screening-relevanten Fälle ausmachen. Die Zeit bis zur Diagnose in einem simulierten Referenzfall ohne Screening liegt im Durchschnitt bei 3,41 Jahren (SA±6,51; Median: 0,82 Jahre). Die Diagnose-Kosten der CF-Kohorte belaufen sich hierbei auf rund 1.715.870 EUR und die Behandlungskosten nach 3 Jahren auf 4.863.360 EUR (25.781 EUR pro Person, 95%-KI: 24.659 EUR – 26.904 EUR).

Die nachfolgenden Tabellen 19 bis 21 enthalten alle Ergebnisse der drei simulierten Strategien zur Einführung eines Screenings auf Mukoviszidose. Die Screening-relevante Population liegt bei 682.475 Neugeborenen p.a. Diese Zahl ist entsprechend gleich der Anzahl der jährlich durchgeführten 1. IRT-Tests in allen drei Strategien. Die Anzahl der notwendigen DNA-Tests liegt entsprechend dem gewählten Cut-off-Wert von 99. Perzentile bei jeweils 6.825. Durch Unterschiede im Screening-Algorithmus benötigt die Strategie 1 im Vergleich zu Strategie 2 mit einer Anzahl von 885 mehr als doppelt so viele Folge-IRT-Tests. Deutliche Unterschiede ergeben sich

---

<sup>14</sup> Die Diagnose-Kosten in einer Welt ohne Screening werden für alle CF-Fälle (ohne Mekoniumileus) berechnet, auch wenn die Diagnose nicht innerhalb der ersten 3 Jahre gestellt wird.

## Gemeinsamer Bundesausschuss Abteilung Fachberatung Medizin

ebenso in der Anzahl der Schweißtests (zwischen 231 bei Strategie 1 und 1.019 bei Strategie 3).

Tabelle 19: Ergebnisse der Strategie 1

<b>Diagnostischer Ertrag</b>		
CF richtig-positiv		181
CF falsch-negativ		8
erfasste Carrier		360
intermediär falsch-positive		835

<b>Diagnostische Tests</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Kosten</b>
1. IRT-Tests	682.475	2.047.426 €
DNA-Tests	6.825	682.475 €
2. IRT-Tests	885	15.925 €
Schweißtests	231	25.297 €

<b>Budget Impact</b>	
Screening-Kosten	2.771.124 €
Screening-Kosten pro entdeckten CF-Fall	15.324 €
Screening-Kosten pro Neugeborenen	4,06 €
Screening-Kosten pro vermiedenen Fall von <10. Perzentile der Körpergröße nach 3 Jahren	74.751 €
Screening-Kosten pro vermiedenen Fall von <10. Perzentile des Körpergewichts nach 3 Jahren	207.079 €
Behandlungskosten kumuliert nach 3 Jahren	3.697.412 €
Gesamtkosten kumuliert nach 3 Jahren	6.468.536 €

<b>Sonstige Outcomes</b>	
Zeit bis zur Diagnose für CF-Patienten, Ø in Wochen	10,1
Zeit der Unsicherheit für intermediär falsch-positive, Ø in Wochen (Summe)	1,5 ( 1423,5 )
Anzahl der Screening-bedingten Besuche (davon interm. falsch-positiv)	1.116 ( 1.023 )
Vermiedene Fälle von <10. Perz. der Körpergröße nach 3 Jahren	37
Vermiedene Fälle von <10. Perz. des Körpergewichts nach 3 Jahren	13

<b>Budget Impact (inkrementell)</b>	
inkrementelle Diagnose-Kosten	1.126.229 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro entdeckten CF-Fall	6.228 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro Neugeborenen	1,65 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro vermiedenen Fall von <10. Perzentile der Körpergröße nach 3 Jahren	30.380 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro vermiedenen Fall von <10. Perzentile des Körpergewichts nach 3 Jahren	84.160 €
inkrementelle Behandlungskosten kumuliert nach 3 Jahren	-1.165.947 €
inkrementelle Gesamtkosten kumuliert nach 3 Jahren	-39.718 €

Tabelle 20: Ergebnisse der Strategie 2

<b>Diagnostischer Ertrag</b>		
CF richtig-positiv		181
CF falsch-negativ		7
erfasste Carrier		360
intermediär falsch-positive		834

<b>Diagnostische Tests</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Kosten</b>
1. IRT-Tests	682.475	2.047.426 €
DNA-Tests	6.825	682.475 €
2. IRT-Tests	405	7.293 €
Schweißtests	677	74.162 €

<b>Budget Impact</b>	
Screening-Kosten	2.811.357 €
Screening-Kosten pro entdeckten CF-Fall	15.508 €
Screening-Kosten pro Neugeborenen	4,12 €
Screening-Kosten pro vermiedenen Fall von <10. Perzentile der Körpergröße nach 3 Jahren	75.650 €
Screening-Kosten pro vermiedenen Fall von <10. Perzentile des Körpergewichts nach 3 Jahren	209.572 €
Behandlungskosten kumuliert nach 3 Jahren	3.705.444 €
Gesamtkosten kumuliert nach 3 Jahren	6.516.801 €

<b>Sonstige Outcomes</b>	
Zeit bis zur Diagnose für CF-Patienten, Ø in Wochen	9,7
Zeit der Unsicherheit für intermediär falsch-positive, Ø in Wochen (Summe)	1,3 ( 1150,2 )
Anzahl der Screening-bedingten Besuche (davon interm. falsch-positiv)	1.082 ( 994 )
Vermiedene Fälle von <10. Perz. der Körpergröße nach 3 Jahren	37
Vermiedene Fälle von <10. Perz. des Körpergewichts nach 3 Jahren	13

<b>Budget Impact (inkrementell)</b>	
inkrementelle Diagnose-Kosten	1.162.426 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro entdeckten CF-Fall	6.412 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro Neugeborenen	1,70 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro vermiedenen Fall von <10. Perzentile der Körpergröße nach 3 Jahren	31.279 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro vermiedenen Fall von <10. Perzentile des Körpergewichts nach 3 Jahren	86.653 €
inkrementelle Behandlungskosten kumuliert nach 3 Jahren	-1.157.916 €
inkrementelle Gesamtkosten kumuliert nach 3 Jahren	4.511 €

Tabelle 21: Ergebnisse der Strategie 3

<b>Diagnostischer Ertrag</b>		
CF richtig-positiv		185
CF falsch-negativ		4
erfasste Carrier		360
intermediär falsch-positive		834

<b>Diagnostische Tests</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Kosten</b>
1. IRT-Tests	682.475	2.047.426 €
DNA-Tests	6.825	682.475 €
Schweißtests	1.019	111.666 €

<b>Budget Impact</b>	
Screening-Kosten	2.841.567 €
Screening-Kosten pro entdeckten CF-Fall	15.371 €
Screening-Kosten pro Neugeborenen	4,16 €
Screening-Kosten pro vermiedenen Fall von <10. Perzentile der Körpergröße nach 3 Jahren	74.980 €
Screening-Kosten pro vermiedenen Fall von <10. Perzentile des Körpergewichts nach 3 Jahren	207.714 €
Behandlungskosten kumuliert nach 3 Jahren	3.772.325 €
Gesamtkosten kumuliert nach 3 Jahren	6.613.892 €

<b>Sonstige Outcomes</b>	
Zeit bis zur Diagnose für CF-Patienten, Ø in Wochen	6,0
Zeit der Unsicherheit für intermediär falsch-positive, Ø in Wochen (Summe)	1,0 ( 884,7 )
Anzahl der Screening-bedingten Besuche (davon interm. falsch-positiv)	1.019 ( 969 )
Vermiedene Fälle von <10. Perz. der Körpergröße nach 3 Jahren	38
Vermiedene Fälle von <10. Perz. des Körpergewichts nach 3 Jahren	14

<b>Budget Impact (inkrementell)</b>	
inkrementelle Diagnose-Kosten	1.160.015 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro entdeckten CF-Fall	6.275 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro Neugeborenen	1,70 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro vermiedenen Fall von <10. Perzentile der Körpergröße nach 3 Jahren	30.609 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro vermiedenen Fall von <10. Perzentile des Körpergewichts nach 3 Jahren	84.795 €
inkrementelle Behandlungskosten kumuliert nach 3 Jahren	-1.091.034 €
inkrementelle Gesamtkosten kumuliert nach 3 Jahren	68.980 €

Die drei simulierten Screening-Strategien zeigen insgesamt ähnliche Ergebnisse bezüglich des diagnostischen Ertrages. Während Strategie 1 und 2 eine Sensitivität von etwa 96% (181 erkannte CF-Fälle) haben, wird diese beim dritten Screening-Algorithmus auf etwa 98% (185 CF-Fälle) geschätzt (siehe Abbildung 16). In allen Strategien werden durch die DNA-Tests etwa 360 CF-negative Carrier pro Jahr erfasst. Die Anzahl intermediär falsch-positiver Fälle<sup>15</sup> ist in allen Strategien gleich.

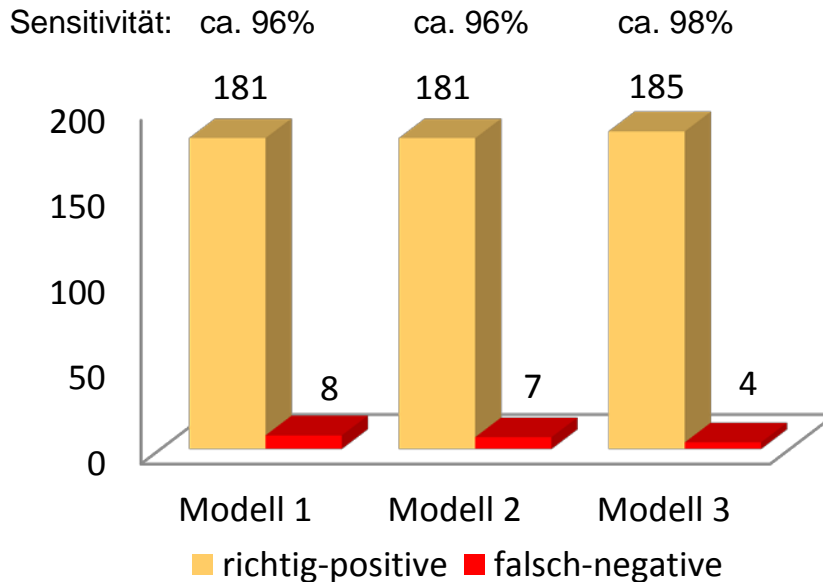


Abbildung 16: Diagnostischer Ertrag

Die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnose für CF-Patienten liegt für Modell 1 bei 10,1 Wochen und 9,7 Wochen für Modell 2. Die Strategie 3 weist mit 6 Wochen eine kürzere Wartezeit auf. Die Zeit der Unsicherheit für intermediär falsch-positiven Patienten differiert geringfügig bei den drei Strategien (1,5 Wochen im Modell 1, 1,3 Wochen beim Modell 2 und eine Woche beim Modell 3).

Die Gesamtzahl der Screening-bedingten Besuche<sup>16</sup> bei Strategie 3 ist mit 1.019 geringfügig niedriger als bei Modell 2 (1.082) und bei Modell 3 (1.116). Die darin enthaltene Anzahl der intermediär falsch-positiven Besuche liegt zwischen 969 (Strategie 3) und 1.023 (Modell 1).

Bei der Anzahl der (im Vergleich zur Welt ohne Screening) zusätzlich vermiedenen Fälle von < 10. Perzentile der Körpergröße (37-38 Fälle) bzw. des Körpergewichts (13-14 Fälle) können keine signifikanten Differenzen zwischen den Strategien festgestellt werden.

Die Screening-Kosten (Kosten aller Screening-Tests) der drei Strategien unterscheiden sich nur unwesentlich (Modell 1: 2,77 Mio. EUR, Modell 2: 2,81 Mio. EUR, Modell 3: 2,84 Mio. EUR). Die inkrementellen Diagnose-Kosten (abzüglich der diagnos-

---

<sup>15</sup> Hierbei handelt es sich um CF-negative Kinder, die aufgrund eines erhöhten IRT-Wertes bzw. eines positiven DNA-Tests zu einem weiteren Test eingeladen werden müssen.

<sup>16</sup> Es handelt es sich die Gesamtanzahl der durch das jeweilige Screening-Algorithmus bedingten Besuche zu einem weiteren Test (Blutprobe beim 2. IRT-Test oder Schweißtest).



tischen Aufwendungen in einer Welt ohne Screening) liegen zwischen 1,13 Mio. EUR und 1,16 Mio. EUR.

Die Screening-Kosten pro entdeckten CF-Fall liegen sind ebenso vergleichbar. Beim Modell 1 fallen 15.320 EUR an, beim zweiten Modell 15.510 EUR und beim dritten Modell 15.370 EUR an. In der inkrementellen Betrachtung liegen die Diagnose-Kosten zwischen 6,23 und 6,41 Tsd. EUR pro entdeckten CF-Fall. Bei einer analogen Betrachtung der diagnostischen Kosten pro Neugeborenen sind die Unterschiede zwischen den Strategien ebenso nur unwesentlich.

Die Screening-Kosten pro vermiedenem Fall von <10. Perzentile der Körpergröße nach 3 Jahren liegen mit 74.750 EUR beim Modell 1, 75.650 EUR beim Modell 2 und 74.980 EUR beim Modell 3 ebenfalls dicht beieinander. Das gleiche gilt für die inkrementellen Analyse (30.380 EUR für Modell 1, 31.279 EUR für Modell 2 und 30.609 EUR für Modell 3). Die Screening-Kosten pro vermiedenem Fall von <10. Perzentile des Körpergewichts nach 3 Jahren sind deutlich höher. Im direkten Vergleich der Strategien sind die Beträge jedoch ebenso vergleichbar (207.079 EUR bei Modell 1, 209.572 EUR bei Modell 2 und 207.714 EUR bei Modell 3). Inkrementell liegen die Werte bei 84.160 EUR für Modell 1, 84.795 EUR für Modell 3 und 86.653 EUR für Modell 2.

Im direkten Vergleich der Behandlungskosten pro Kohorte (kumuliert nach drei Jahren) liegen die Beträge bei 3,70 Mio. EUR für Strategie 1, 3,71 Mio. EUR für Strategie 2 und 3,77 Mio. EUR für Strategie 3. Aufgrund der Annahme von höheren Behandlungskosten in einer Welt ohne Screening sind alle drei Screening-Strategien mit deutlichen Einsparungen bei inkrementellen Behandlungskosten verbunden (zwischen 1,09 Mio. EUR und 1,17 Mio. EUR kumuliert nach 3 Jahren).

Die Gesamtkosten einer Screening-Strategie (kumulierte Behandlungs- und Screeningkosten einer CF-Kohorte) liegen nach drei Jahren zwischen 6,47 Mio. EUR (Strategie 1) und 6,61 Mio. EUR (Modell 3). Im Vergleich zur Welt ohne Screening ist bei den inkrementellen Gesamtkosten in etwa von einem neutralen Gesamteffekt für alle drei Strategien auszugehen (vgl. Abbildung 17).

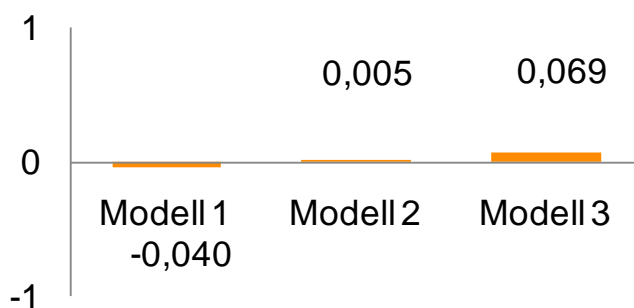


Abbildung 17: Inkrementelle Gesamtkosten (Diagnostik+ Behandlung kumuliert nach 3 Jahren), in Mio. EUR (vs. kein Screening) pro Kohorte

Die Anpassung des Modells auf die IRT-PAP-Strategie wurde teilweise unter Aktualisierung der für Modell 1-3 verwendeten Parameter vorgenommen. Das Screeningmodell ist in Abbildung 18 dargestellt. Die verwendeten Parameter finden sich in Tabelle 19.

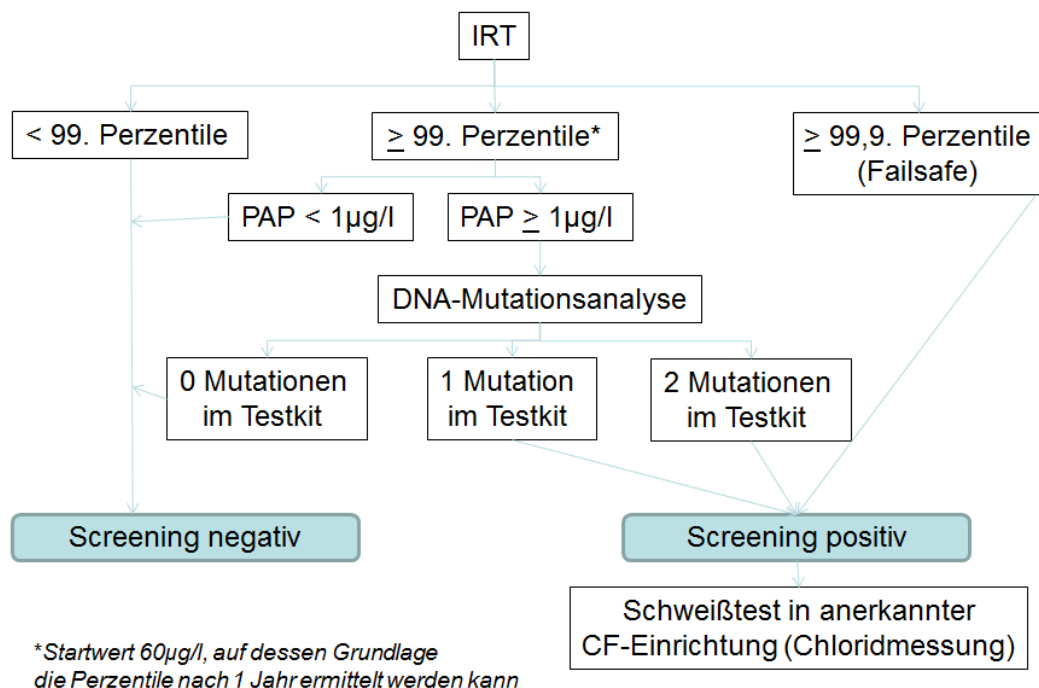


Abbildung 18: Modellstruktur für die Screening-Strategie 4: IRT-PAP-DNA mit IRT-„failsafe“

Tabelle 22: Parameter für das IRT-PAP-Modell

Sensitivität PAP nach IRT	95%
Spezifität PAP nach IRT	99%
Kosten PAP-Test	15,00 €
IRT >99,9. Perzentile	0,0002062
Testdauer PAP-Test	1,5
Anteil DNA-positiv (2 Mutationen) nach pos. IRT-PAP	0,14
Anteil (%) falsch-negative nach IRT-PAP	2,3
Sensitivität des gesamten Screenings (IRT-PAP-DNA)	95,00%

Außerdem wurden die aktuellste verfügbare Anzahl Lebendgeburten (2011: 662.285) und die aktuelle Dauer bis zur Diagnose ohne Screening laut Qualitätsbericht Mukoviszidose für 2008-2011 verwendet (im Mittel 223 Wochen, Median 48 Wochen).

Tabelle 23: Ergebnisse für die IRT-PAP-Strategie

**Diagnostischer Ertrag**

richtig-positiv	79
falsch-negativ	4

**Diagnostische Tests**

	Anzahl	Kosten
1. IRT-Tests	662268	1.258.309 €
PAP-Tests	7947	119.211 €
DNA-Tests	795	71.527 €
Schweißtests	294	29.416 €

**Zeit bis zur CF-Diagnose (in Wochen)**

18,8  
10,7 (ohne Falsch-negative)

**Anzahl der Screening-bedingten Besuche**

294

**Budget Impact**

Screening-Kosten	1.478.464 €
Screening-Kosten pro entdeckten Fall	18.253 €
Screening-Kosten pro Neugeborenen	2,23 €
inkrementelle Diagnose-Kosten	741.688 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro entdeckten Fall	9.157 €
inkrementelle Diagnose-Kosten pro Neugeborenen	1,12 €

Die Zeit bis zur Diagnose verkürzt sich, wenn der Anteil der falsch-negativen Befunde sinkt (bei 2 Falsch-negativen beträgt die Diagnosedauer 13,4 Wochen). Die Kosten werden auf rund 1,5 Mio. Euro geschätzt.

**Anmerkungen und Fazit**

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die simulierten Screening-Strategien einen vergleichbaren diagnostischen Ertrag aufweisen. Es ergeben sich Hinweise auf eine leicht höhere Sensitivität der Strategie 3 (IRT-DNA mit failsafe, ohne 2. IRT-Test), die auf das Fehlen des 2. IRT-Tests zurückzuführen sind. Ebenso ist in diesem Fall tendenziell mit einer besseren Eltern-Compliance und einem geringeren administrativen Aufwand bezüglich der zusätzlich erforderlichen Tests zu rechnen.

Die Strategie 3 weist eine kürzere Diagnosedauer bei leicht geringerer Gesamtanzahl Screening-bedingter Besuche auf. Bei vermiedenen Fällen der extrem niedrigen Körpergröße/ des Körpergewichts ergibt sich keine Differenz zwischen den simulierten Strategien. Die Zeit bis zur Diagnose ist bei der IRT-PAP-Strategie mit den Strategien 1 und 2 vergleichbar, aber stark abhängig von der Sensitivität.

Die Kosten aller drei IRT-DNA-Strategien sind vergleichbar. Dies gilt sowohl für die jährlichen Screening-bedingten Aufwendungen als auch für Gesamtkosten nach 3 Jahren. Unter getroffenen Annahmen ist von einem neutralen Gesamteffekt bezüglich des Budget Impacts auszugehen. Die IRT-PAP-Strategie weist um ca. 25% geringere Kosten auf, vor allem durch die verringerte Anzahl DNA-Tests und weniger Einbestellungen zum Schweißtest.

Die univariaten Sensitivitätsanalysen zeigen einen erwartungsgemäß starken Einfluss der Stückkosten für den 1. IRT-Test, da dieser in allen Strategien für die gesamte Screening-Kohorte der Neugeborenen in Deutschland durchgeführt wird. Hierbei sind die potenziell kostenmindernden Auswirkungen eines nationalen Screenings auf die Stückkosten aller Tests entsprechend zu berücksichtigen. Hinsichtlich der komparativen Betrachtung der simulierten Strategien, zeigen die univariaten Sensitivitätsanalysen robuste Ergebnisse.

Die Übereinstimmung der verwendeten Kostenparameter mit der Modellperspektive der GKV-Versichertengemeinschaft unterliegt einigen Limitationen, die mit schwer zu bestimmenden und abzugrenzenden Kosten verbunden sind.

Die Modellierung berücksichtigt nicht die Auswirkungen einer durch das Screening notwendigen Carrier-Beratung. Die Anzahl der erfassten Carrier liegt für alle Strategien bei etwa 360 Fällen. Hierbei ist nicht von relevanten administrativen oder finanziellen Auswirkungen auszugehen.

#### **8.5.4 Ergänzende Auswertung von Erkenntnissen zu IRT-PAP-Screening-Strategien**

In mehreren Sitzungen der AG Kinder-Richtlinie wurden aktuelle Studien zu IRT-PAP-Screeningstrategien diskutiert. Die Abteilung Fachberatung Medizin wurde von der AG Kinder-Richtlinie im Rahmen der Nutzenbewertung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose damit beauftragt, eine Update-Recherche durchzuführen und die bisherigen Ergebnisse zu IRT-PAP-Strategien informativ in einer Synopse darzustellen. Dieser Abschnitt enthält eine Übersicht über diese Screeningstrategien sowie Ergebnisse, soweit bis Ende 2012 publiziert.

Die Synopse zu IRT-PAP-Strategien enthält Erkenntnisse aus 7 Publikationen (5 Studien) in vier Ländern (2x Deutschland, Frankreich, Niederlande, Tschechien). Aus Deutschland liegen Erkenntnisse aus Ostsachsen und aus der Region um Heidelberg vor. Die Screeningstrategien sind heterogen aufgebaut und daher schwer zu vergleichen.

Wesentliche Unterschiede finden sich u.a. im Studiendesign (bspw. fehlende Vergleichsgruppe in Ostsachsen, retrospektive Auswertung in Frankreich und prospektive Vergleiche verschiedener Strategien aus denselben Blutproben in Heidelberg, Niederlande und Tschechien), in den Screeningstrategien (u.a. unterschiedliche Cutoff-Werte, Einbeziehung von DNA-Tests, Vorhandensein eines 2. IRT bzw. PAP, verwendete DNA-Testkits) und bei der Berücksichtigung von Kindern mit Mekoniumileus in der Auswertung.

Der Anteil der aufgrund von IRT+PAP-Test im Screening positiven Kinder, die zur weiteren Diagnostik einbestellt wurden, lag zwischen 0,12 und 0,24%. Die Ergebnisse zur Sensitivität bzw. Spezifität reichen von 76,2 bis 100% bzw. von 99,8-99,9%. Für Ostsachsen und Frankreich liegen keine Ergebnisse zur Testgenauigkeit vor. Das bisher einzige Land, das eine IRT-PAP-Screeningstrategie (mit DNA-Test und Failsafe) eingeführt hat, ist Niederlande.

Tabelle 24: Screeningprogramme mit PAP-Test in Kombination mit IRT<sup>§</sup>

Quelle	Region	Screeningstrategie / Algorithmus	Ergebnisse	Anmerkungen
Stopsack & Hammermann 2009/2011*	Ostsachsen (TU Dresden)	<p>IRT-PAP aus derselben Blutprobe seit 2008</p> <pre> graph TD     A[1. IRT] --&gt; B{IRT erhöht}     B -- nein --&gt; D[Screening-negativ]     B -- ja --&gt; C[2. IRT]     C --&gt; E{2. IRT erhöht}     E -- nein --&gt; D     E -- ja --&gt; F[PAP (2x)]     F --&gt; G{IRT+PAP erhöht}     G -- nein --&gt; D     G -- ja --&gt; H[Konfirmationsdiagnostik]     </pre>	<p>Zeitraum 1.1.2008 bis 31.3.2011</p> <p>54.214 IRT-Tests</p> <p>&gt;99,8. Perzentile: 1 (Failsafe) IRT+PAP pos.: 116 (0,21%) Pathologischer Schweißtest nach pos. IRT+PAP: 5</p> <p>CF-Patienten: 9</p> <p>Prävalenz: 1:6.024</p>	Keine Erkenntnisse zu Sensitivität und Spezifität bzw. zu falsch-negativen Befunden

**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
Abteilung Fachberatung Medizin

<p>Sommerburg et al. 2010</p>	<p>Baden-Württemberg, Saarland, Rheinland-Pfalz (Universität Heidelberg)</p>	<p>Prospektiver Vergleich von IRT-DNA vs. IRT-PAP aus derselben Blutprobe</p>	<p>Zeitraum 20 Monate seit 2008</p> <p>Insgesamt 203.714 IRT-Tests durchgeführt IRT &gt;99,0. Perzentile: 1.374 (0,67%) IRT &gt;99,9. Perzentile: 42 (=Failsafe, PAP und DNA negativ)</p> <p>Ergebnisse für IRT+PAP-Strategie: -positiv: 318 (0,16%) – plus 42 aus Failsafe=360 zum Schweißtest überwiesen -Testpositiv bestätigt: 302 (einige haben Schweißtest verweigert) -Carrier: 0 -richtig positiv: 29 (ohne Mekoni-umileus) -falsch negativ: 2 -Sensitivität (95%-KI): 0,95 (0,835;0,986) -Spezifität (95%-KI): 0,9987 (0,0,9985;0,9989)</p> <p>Ergebnisse für IRT-DNA-Strategie: -IRT+DNA-positiv (1 oder 2 Mutationen): 162 (0,08%) – plus 42 aus Failsafe=204 zum Schweißtest überwiesen -Testpositiv bestätigt: 179 (einige haben Schweißtest verweigert) -Carrier: 84 -richtig positiv: 29 (ohne Mekoni-umileus) -falsch negativ: 2 -Sensitivität (95%-KI): 0,95 (0,835;0,986) -Spezifität (95%-KI): 0,99 (0,0,9992;0,9994)</p> <p>Schweißtest positiv: 40 CF-Patienten: 40, davon 9 mit Mekoni-umileus Falsch-negative: 2 Prävalenz: 1:5.093</p>	<p>DNA-Test auf 4 häufigste Mutationen: F508del, R553X, G551D, G542X</p> <p>2 falsch-negative Patienten in der IRT-DNA-Strategie mit seltenen Mutationen (nicht im Panel enthalten)</p> <p>PAP-Grenzwert noch unklar, soll in weiteren Studien überprüft werden</p>
-------------------------------	--	---	--	---

**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
Abteilung Fachberatung Medizin

<p>Sarles et al. 2005</p>	<p>5 Regionen in Frankreich (Universität Marseille)</p>	<p>Retrospektiver Vergleich IRT-DNA vs. IRT-PAP aus derselben Blutprobe</p> <pre> graph TD     A[1. IRT] --&gt; B{IRT &gt; 50ng/ml}     B -- ja --&gt; C[PAP]     B -- nein --&gt; D[Screening-negativ]     C --&gt; E{IRT &gt; 100 und PAP &gt; 1 IRT &gt; 50 und PAP &gt; 1,8}     E -- ja --&gt; F[Konfirmationsdiagnostik]     E -- nein --&gt; D     </pre>	<p>Zeitraum von Nov. 2002 bis Dez. 2003 (retrospektive Auswertung simultan zu IRT erhobener PAP-Werte)</p> <p>204.748 IRT-Tests</p> <p>IRT+PAP pos.: 501 (0,24%) DNA-pos.: 224 (0,11%) Falsch-negativ: 3 (IRT-DNA: 2)</p> <p>CF-Patienten insgesamt: 48</p> <p>Prävalenz: 1:4.266</p>	<p>Es handelt sich um eine retrospektive Studie inklusive Kostenschätzung der beiden Strategien im Vergleich</p> <p>DNA-Test auf 20 Mutationen</p>
---------------------------	---	--	---	--

**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
**Abteilung Fachberatung Medizin**

<p>Health Council of the Netherlands 2010 / Vernooij-van Langen et al. 2012</p>	<p>4 Regionen in den Niederlande (CHOPIN-Studie, RIVM): Noord-Brabant, Utrecht, Gelderland, Limburg</p>	<p>Prospektiver Vergleich von IRT-DNA-EGA** mit IRT-PAP</p> <pre> graph TD     IRT[IRT] --&gt; D1{IRT erhöht ≥60}     D1 -- ja --&gt; PAP[PAP]     D1 -- nein --&gt; SN[Screening-negativ]     PAP --&gt; D2{IRT≥100 und PAP ≥ 1,6 oder IRT ≥ 60 und PAP ≥ 3}     D2 -- ja --&gt; DNA[DNA-Test]     D2 -- nein --&gt; SN     DNA --&gt; D3{0 Mutationen}     DNA --&gt; D4{2 Mutationen}     DNA --&gt; D5{1 Mutation}     D3 -- "2. IRT ≥ 100" --&gt; DNA     D4 --&gt; KD[Konfirmationsdiagnostik]     D5 --&gt; EGA[EGA]     EGA --&gt; KD     EGA -- negativ --&gt; SN     D5 -- nein --&gt; SN     </pre>	<p>Zeitraum: 2008-2009</p> <p>IRT-PAP-Strategie:          Screeningpositiv: 171 (0,12%)          Falsch-positiv: 146          Unklare Diagnose: 4          Richtig-positiv: 19          Falsch-negativ: 1          Sens. 95% (95%-KI 73,1;99,7)          Spez. 99,89% (95%-KI 99,879;99,912)</p> <p>IRT-DNA-Sequenzierung:          Screeningpositiv: 37 (0,025%)          Falsch-positiv: keine          Richtig-positiv: 20          Carriers: 67          Unklare Diagnose: 13          Falsch-negativ: keine berichtet bis 4/2011          Sens. 100% (95%-KI 80;100)          Spez. 99,99% (95%-KI 99,984;99,995)</p> <p>Alle Kinder innerhalb von 2 Monaten diagnostiziert</p> <p>Prävalenz: 1:6062</p>	<p>DNA-Test auf 36 Mutationen</p> <p>Kinder mit Mekoniumileus nicht berücksichtigt</p> <p>Empfehlung für ein kombiniertes IRT-PAP-DNA-EGA-Protokoll mit Fallsafe (auf der Basis einer Modellrechnung!)</p> <p>Ergänzende retrospektive Auswertung für Kinder mit CF-Diagnose seit 2003</p>
---	---	--	---	--



**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
Abteilung Fachberatung Medizin

<p>Krulisova et al. 2011, 2012</p>	<p>Böhmen, Tschechische Republik</p>	<p>Prospektiver Vergleich von IRT-DNA-IRT vs. IRT-PAP und IRT-PAP-DNA</p>	<p>Zeitraum 8/2009 bis 1/2011</p> <p>IRT-DNA-IRT-Strategie: IRT positiv: 1.158 (1,09%) Screening positiv: 123 (0,12%) Anzahl Schweißtests (indiziert/tatsächlich durchgeführt): 77/72 CF-Carrier: 55 Falsch-positiv: 99 Falsch-negativ: 2 Sensitivität: 90,5% Spezifität: 99,91%</p> <p>IRT-PAP-Strategie: IRT positiv 260 (0,24%) Screening positiv: 260 (0,24%) Anzahl Schweißtests (indiziert/tatsächlich durchgeführt): 260/204 Falsch-positiv: 188 Falsch-negativ: 5 Sensitivität: 76,2% Spezifität: 99,8%</p> <p>IRT-PAP-DNA-Strategie: IRT positiv: 27 (0,03%) Screening positiv: 27 (0,03%) Anzahl Schweißtests (indiziert/tatsächlich durchgeführt): 27/24 CF-Carrier: 12 Falsch-positiv: 9 Falsch-negativ: 6 Sensitivität: 71,4% Spezifität: 99,99%</p> <p>CF-Patienten: 21 Prävalenz: 1:5.072</p>	<p>DNA-Test: 36 bzw. 50 Mutationen ab 7/2010</p> <p>IRT-Grenzwert für die IRT-DNA-Strategie höher (65 ng/ml) als für IRT-PAP(-DNA)-Strategie</p> <p>21,5% der IRT-PAP-pos. Kinder kamen nicht zum Schweißtest, DNA-Tests in der IRT-PAP-DNA-Strategie nur für diese 204 Kinder durchgeführt</p> <p>Kinder mit Mekoni-umileus offenbar nicht ausgeschlossen (unklar)</p>
------------------------------------	--------------------------------------	---	--	---

<sup>§</sup>Ausführliche Angaben zu den Studien finden sich in den Datenextraktionsbögen im Anhang.

\* ergänzende Angaben aus Vortrag: Stopsack M, Hammermann J. Neugeborenencreening auf Mukoviszidose, o.O., o.J. \*\* EGA = extended gene analysis

## **9. Darstellung der Stellungnahmen**

Insgesamt wurden fünf Stellungnahmen eingereicht (Tabelle 25: Chronologische Übersicht über die eingereichten Stellungnahmen zum Thema „Screening auf Cystische Fibrose (Mukoviszidose)“). Die Stellungnahmen werden in Tabelle 26: Zusammenfassende Synopse der Antworten der Stellungnehmenden sinngemäß zusammengefasst. Die Offenlegung der Interessen findet sich in Tabelle 27: Offenlegung von Interessen.

Ein bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Überarbeitung der Kinderrichtlinien eingegangenes Schreiben des Deutschen Psoriasis Bund e.V. (Eingang am 2.02.2006) mit der Bitte das Krankheitsbild der Mukoviszidose in den Diskussionen der AG Kinderrichtlinie mit zu berücksichtigen, wurde nicht als eigentliche Stellungnahme gewertet, die beigefügten Literaturhinweise wurden jedoch in den Literaturauswahl- und -bewertungsprozess einbezogen.

### **9.1 Fragenkatalog**

Zur Strukturierung der Stellungnahmen in Ausrichtung auf die Fragestellungen der AG wurde von der AG ein Fragenkatalog entwickelt, der den Stellungnehmenden zur Verfügung gestellt wurde und in dem darauf hingewiesen wurde, dass die Aussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Im Rahmen des Berichtes zum Neugeborenenenscreening auf Mukoviszidose wurden Aspekte der Qualitätssicherung und Wirtschaftlichkeit (vgl. insbesondere Fragen 12 bis 18 des Fragenkataloges) von der Fachberatung Medizin nicht bearbeitet/bewertet. Aufgrund einer transparenten Darstellung wurden die Aussagen der Stellungnehmenden zu diesen Fragen allerdings tabellarisch mit erfasst.

- Frage 1: Sollte ein Screening auf Cystische Fibrose (Mukoviszidose) eingeführt werden? (Begründung, Prävalenz in Deutschland)
- Frage 2: Welche Therapien sind bei der Cystischen Fibrose in ihrer Wirksamkeit belegt und zu welchem Alter des Kindes sollten sie spätestens eingeleitet werden? Welche Faktoren beeinflussen ggf. eine wirksame Therapie?
- Frage 3: In welchem Alter und mit welchem Erfassungsgrad wird derzeit die Cystische Fibrose (Mukoviszidose) diagnostiziert und therapiert?
- Frage 4: Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening auf Cystische Fibrose (Mukoviszidose) bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung / des Überlebens / der Prognose?
- Frage 5: Welches Ziel soll mit einem Screening auf Cystische Fibrose (Mukoviszidose) erreicht werden?
- Frage 6: Sind Vor- oder Frühstadien der Cystischen Fibrose (Mukoviszidose) durch Screening-Untersuchungen erfassbar?

- Frage 7: Welche diagnostische Maßnahme ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden?
- Frage 8: Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren?
- Frage 9: Welche negativen Folgen sind bei einem Screening zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei?
- Frage 10: Vorgehen bei auffälligem Screening-Ergebnis: Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination zum eindeutigen Nachweis (Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder) geeignet?
- Frage 11: Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?
- Frage 12: Sind in Deutschland genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?
- Frage 13: Welche Qualitätsvorgaben halten Sie für ein solches CF-Screening für erforderlich?
- Frage 14: Wie sollte ein Screening organisiert sein (Erreichen der Zielgruppen, optimaler Testzeitpunkt, Testintervall, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?
- Frage 15: Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten Screening-Testverfahren pro Untersuchung und im Vergleich zueinander?
- Frage 16: Wie hoch sind die Kosten des von Ihnen vorgeschlagenen Screenings pro Untersuchung und pro entdecktem Fall von Cystischer Fibrose?
- Frage 17: Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland bei Screening aller Neugeborenen/Kinder (Kosten/Nutzen-Abwägung für die Gesamtheit der Versicherten)?
- Frage 18: Welche Kosten-Nutzen-Bilanz ergibt sich aus der Einführung eines Screenings und der rechtzeitig eingeleiteten Therapie gegenüber einem Verzicht auf diese Maßnahme? (Kosten/Nutzen-Abwägung für den einzelnen Patienten)

## 9.2 Eingegangene Stellungnahmen

Tabelle 25: Chronologische Übersicht über die eingereichten Stellungnahmen zum Thema „Screening auf Cystische Fibrose (Mukoviszidose)“

<b>Organisation</b>	<b>Ansprechpartner</b>	<b>Eingang</b>	<b>Antworten auf Fragen</b>	<b>Aussagen durch Literatur gestützt</b>
Medizinische Hochschule Hannover Institut für Humangenetik Zentrum Pathologie, Forensik und Genetik	Herr Professor Dr. med. Jörg Schmidtke	24.06.2008	6, 7, 9, 12, 15-18	nein
Roche Pharma AG	Herren Dr. Peter Haß und Dr. Ulrich Alshutz	07.07.2008	1-10, 12, 18	ja (19 Quellen)
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e. V. (GfH)	GfH Vorsitzender Prof. Dr. med. André Reis	23.07.2008	9	ja (2 Quellen)
Klinikum der LMU Universität München	Univ. Prof. Dr. Adelbert Roscher, Leiter, Forschungszentrum der Univ.-Klinikum	25.07.2008	1-18	ja (41 Quellen)
Geschäftsstelle BVDH e. V. (Berufsverband Deutscher Humangenetiker e. V.)	Dr. Wera Hofmann, Leiterin der Geschäftsstelle	25.07.2008	1, 3, 6-13, 15, 16	ja (4 Quellen)

### 9.3 Zusammenfassende Synopse der Stellungnahmen

Tabelle 26: Zusammenfassende Synopse der Antworten der Stellungnehmenden

	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>MHH</b>	keine Antwort	keine Antwort	keine Antwort	keine Antwort	keine Antwort	ja, kombinierter IRT/DNA-Test
<b>Roche</b>	möglichst frühe Diagnose sinnvoll, da damit rechtzeitige Therapieoption ermöglicht wird; Prävalenz 1:2000 bis 1:2.500	Therapie mit rhDNase bei Kindern >5 J. und forcierter Vitalkapazität >40% des Normalwertes angezeigt (Level A-Empfehlung)	Frühdiagnose im Säuglingsalter in Ländern ohne Screening selten; in Deutschland CF-Diagnose nur bei etwas mehr als 50% im ersten Lebensjahr, durchschnittliches Diagnosealter zwischen 2. und 3. LJ.	Reduktion der frühen Mortalität um 5% durch frühzeitige Therapie; zusätzlich Verbesserung bei Mangelernährung, Unterentwicklung, Mukosierung von Organen und Infektionsrisiko	Verhinderung frühe Mortalität, Verbesserung Gesundheitszustand, Verzögerung CF-assoziiierter Erkrankungen	ja, mittels IRT am 3.-6. Lebensstag
<b>GfH</b>	unterstützt MHH-Stellungnahme					
<b>LMU</b>	ja, wird bereits seit 25 Jahren in vielen Ländern praktiziert, alleine in Europa 26 Programme; Lebenserwartung und Lebensqualität verbessert; in Deutschland häufig mit ca. 300-350 Neuerkrankungen (Prävalenz 1:3.000)	Ernährungstherapie, Sekretmobilisation, Antibiotika, psychosoziale Betreuung, präventive Maßnahmen; Betreuung in spezialisierten CF-Zentren erforderlich	Diagnosestellung in Deutschland im Mittel bei 12 Monaten, ein Viertel wird allerdings erst nach dem 3. LJ. anhand der Symptome diagnostiziert, dann liegen schon irreversible Schäden vor; klinische Manifestation sehr variabel	durch CF-Screening identifizierte haben verbesserten Ernährungszustand, körperliches Wachstum, Morbiditätsscore, Lungenfunktion nach 5 und 10 J., weniger iv-Antibiotikabedarf, verringertes Risiko für kognitive Entwicklungsstörung, frühere Identifikation von Problemkeimen, ggf. Verhinderung chronischer <i>Pseudomonas</i> -Infektionen	früherer Diagnosezeitpunkt, größeres Zeitfenster für prophylaktische Interventionen, weniger schwere Krankheitsverläufe, Verbesserung von Prognose und Lebenserwartung, bessere Lebensqualität und elterliche Compliance, bessere Möglichkeiten für multizentrische Studien	ja, durch CF-Screening, außer Neugeborenen mit Mekoniumileus
<b>BVDH</b>	ja, schwerste und häufigste Erbkrankheit in Mitteleuropa, Prävalenz ca. 1:2.500; Screening eröffnet therapeutische Optionen	keine Antwort	humangenetische Diagnostik erfolgt zwischen 1 Monat und Schulalter, außerdem Diagnostik milder Verläufe bei Abklärung von Fertilitätsproblemen bei jungen	keine Antwort	keine Antwort	ja, durch chemische, immunchemische und / oder molekulargenetische Untersuchungen, insbesondere IRT/DNA-Kombination

	Männern					
	Frage 7	Frage 8	Frage 9	Frage10	Frage 11	Frage 12
<b>MHH</b>	IRT aus der Guthriekarte am 3. Lebenstag, dann DNA-Test wenn IRT positiv; IRT-Grenzwert und Anzahl DNA-Mutationen bestimmen Testgenauigkeit	keine Antwort	Belastung der Eltern bei Nachweis nur eines mutierten Allels möglich; ggf. lässt sich das Recht auf Nichtwissen durch geeignetes Protokoll gewährleisten	keine Antwort	keine Antwort	Mehraufwand von 4-5 Beratungen pro Monat bei 15 CF-Zentren unproblematisch
<b>Roche</b>	keine Antwort	günstigere körperliche Entwicklung, bessere Lungenfunktion, weniger Pankreaskomplikationen, weniger <i>Pseudomonas</i> -Infektionen, bessere Lebensqualität	psychische Belastung der Eltern durch falschpositive Befunde möglich	IRT, Schweißtest, PCR-Diagnostik, oder IRT/DNA-Test kombiniert; schriftliche Vorinformation und Einverständnis der Eltern erforderlich	keine Antwort	genügend qualifizierte CF-Zentren vorhanden, ggf. Mindestgröße von 50 Patienten/Jahr/ Zentrum
<b>GfH</b>	unterstützt MHH-Stellungnahme		Screening richtet sich auf Detektion Homozygoter; Heterozygotie sollte im Kindes- und Jugendalter nicht mitgeteilt werden	unterstützt MHH-Stellungnahme		
<b>LMU</b>	(sehr umfangreiche Antwort, daher nur wenige Kernaussagen) mehrere Testprotokolle gebräuchlich (IRT/IRT, IRT/DNA, IRT/DNA/IRT), kombiniert mit „failsafe-steps“ für Deutschland wird IRT/DNA/IRT mit failsafe-Schritt	verringerte Morbidität, verlängerte Lebenserwartung, weniger Einfluss des sozioökonomischen Status auf die Prognose, verbesserte kognitive und körperliche Entwicklung, frühe Eradikation von Problemkeimen, verzögerte chronische Lungenerkrankung, bessere Lebensqualität	bei 0,12% zweiter IRT-Test notwendig; bei 0,051% genetische Beratung erforderlich; Recht auf Nichtwissen kann berücksichtigt werden (Einverständniserklärung)	unter Frage 7 abgehandelt	IRT-Suchtest in hohem Maße standardisiert, kommerzieller Test verfügbar, wird zur Steigerung der Spezifität mit DNA-Tests kombiniert, die ebenfalls standardisiert vorliegen	etablierte Screeningzentren können und wollen auch die CF-Laboranalytik übernehmen; Netz an CF-Zentren ausreichend dicht (Versorgung, Beratung, Schweißtest, Therapie)

	vorgeschlagen, Details in Anlage 2						
<b>BVDH</b>	IRT aus Guthrie-Karte am 3.-5. Lebenstag in Verbindung mit Untersuchung der 32 häufigsten DNA-Mutationen; Testgenauigkeit hängt wesentlich vom IRT-Grenzwert ab	Lebensqualität: Verweis auf Stellungnahme der Pädiater; aus humangenetischer Sicht Möglichkeit spezifischer humangenetischer Beratung der Familien, auch bzgl. Familienplanung; Möglichkeit vorgeburtlicher Diagnostik; ggf. Behandlung von Fertilitätsstörungen vor der Geschlechtsreife	Beunruhigung der Eltern durch IRT alleine und nicht eindeutige Testergebnisse; ausreichendes Zeitfenster für molekulargenetische Diagnostik; Beeinträchtigung des Rechts auf Nichtwissen bei einigen Heterozygoten; ausreichende Aufklärung vor Diagnostik wichtig	molekulargenetische Untersuchung bei CF-Verdacht; IRT und Iontophorese weisen zu geringe Spezifität bzw. Sensitivität auf; DNA-Analyse altersunabhängig, hat eine Spezifität von >99% und je nach Testpanel bei kaukasischer Population eine Sensitivität von 95-99%	Iontophorese gilt als Goldstandard; humangenetische Verfahren werden in Ringversuchen überprüft; in Zukunft Akkreditierung der Labore vorgesehen	IRT-Messung durch bestehende Screening-Labore zu gewährleisten; erwartete Anzahl von DNA-Tests kann durch humangenetische Labore durchgeführt werden; humangenetische Beratung belastet jede Beratungsstelle mit 20 zusätzlichen Beratungen pro Jahr, was ebenfalls geleistet werden kann	
	<b>Frage 13</b>	<b>Frage 14</b>	<b>Frage 15</b>	<b>Frage 16</b>	<b>Frage 17</b>	<b>Frage 18</b>	
<b>MHH</b>	keine Antwort	keine Antwort	Personalkosten 8,33€ pro Test, Materialkosten ca. 44€ pro Test; Arzthonorar sowie Kosten für Beratung / Aufklärung dabei nicht erfasst. Es werden zwischen 3.500 und 35.000 DNA-Tests pro Jahr erwartet (abhängig vom IRT-Grenzwert)				
<b>Roche</b>	keine Antwort	keine Antwort	keine Antwort	keine Antwort	keine Antwort	Neugeborenen-Screening auf CF ökonomisch sinnvoll	
<b>GfH</b>	unterstützt MHH-Stellungnahme						
<b>LMU</b>	Übernahme von Qualitätsvorgaben aus Screening für Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien; Zusammenarbeit von CF-Zentren mit akkreditierten Laboren; Sicherstellung der Prozessqualität mit Landesbehörde / regionales Koordinationszentrum; Indikatoren für Prozess- und Ergebnisqualität werden benannt: Prozessqualität: Vollständigkeit der Erfassung der Zielpopulation sowie	Ergänzung bereits vorhandener Informationen zur CF; Test auf IRT im Rahmen der U2; Sicherstellung der Vollständigkeit durch regionales Koordinationszentrum (Abgleich mit Geburtenmeldung oder -buchnummer), Nachverfolgung durch Koordinationszentrum analog Stoffwechselscreening, Sicherstellung der Prozessqualität durch Koordinationszentrum (siehe Bayern)	Kostenminimierung durch Kombination bestehendem Neugeborenen-Screening; IRT-Test ca. 1,90€, DNA-Test ca. 1,80€ je gescreentem Kind	Laborkosten pro entdecktem Fall ca. 12.000€	Laborkosten ca. 2,8 Mio.€ pro Jahr	Verweis auf Frage 8	

	<p>der Kontroll-/Zweituntersuchungen; Dokumentation der Cut-off-Werte, der Prozesszeiten, der Screeningwerte und der Konfirmationsdiagnostik sowie des Zeitfensters bis zur Diagnosestellung / Therapieeinleitung</p> <p>Ergebnisqualität: Dokumentation von Phänotyp und Gewicht, Details zur CF-Therapie, Zeitspanne der Freiheit von CF-typischen Keimen, Compliance und Informationsstand der Eltern, Krankheitsverlauf, Krankheitsoutcome</p>					
<b>BVDH</b>	<p>Organisation über zentrale Einrichtungen oder bestehende Screeninglabore, Qualitätssicherung der molekulargenetischen Diagnostik und Beratung Kooperation mit Fachärzten für Humangenetik sowie durch Teilnahme an Maßnahmen der Qualitätssicherung</p>	keine Antwort	<p>Kosten der molekulargenetischen Diagnostik (Erfassung von &gt;90% der bei Kaukasiern vorliegenden Mutationen) inklusive ärztlicher Befundung ca. 500-750€ pro Patient (exklusive Beratungskosten)</p>	<p>derzeit Abrechnung entsprechend EBM; bei größeren Serien bzw. als abgestufte Diagnostik (d.h. zunächst nur <math>\Delta F508</math>) im Rahmen eines Screeningprogramms ggf. Kostensenkung möglich</p>	keine Antwort	keine Antwort



Tabelle 27: Offenlegung von Interessen

<b>MHH</b>	„Prof. Dr. Stuhmann-Spangenberg ist Leiter des DNA-Labors des Instituts für Humangenetik der Medizinischen Hochschule Hannover, Prof. Dr. Schmidtke ist dessen Direktor. Beide haben umfangreich über die Genetik der CF geforscht. Die hier vorgelegte Stellungnahme wird in den genannten akademischen Funktionen abgegeben.“
<b>Roche</b>	kein Statement
<b>GfH</b>	„Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik ist die medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaft für Humangenetik. Sie erstellt Leitlinien und Stellungnahmen zu humangenetischen Diagnostikverfahren, ist aber selbst nicht an der Durchführung humangenetischer Diagnostik beteiligt.“
<b>LMU</b>	„Die Stellungnahme erfolgt in meiner Funktion als Leiter des Forschungszentrums der Universitäts-Kinderklinik, LMU München sowie als wissenschaftlicher Berater des Bayerischen Neugeborenen-Screeningprogramms (Univ. Prof. Dr. Adelbert Roscher). Die Stellungnahme ist mit den beteiligten Einrichtungen abgestimmt und konsentiert: Dr. Uta Nennstiel-Ratzel (Screeningzentrum des öffentlichen Gesundheitsdienstes, LGL Bayern), Univ. Prof. Dr. Bernhard Olgemöller (Screeninglabor) sowie Univ. Prof. Dr. Matthias Griesse (CF- Zentrum München).“
<b>BVDH</b>	„Die Mitglieder des BVDH sind Leistungserbringer für die molekulargenetische Diagnostik und die humangenetische Beratung.“

#### 9.4 Zusammenfassung Stellungnahmen

Die Stellungnahmen setzen sich mit einer Ausnahme (LMU, Prof. Roscher) jeweils nur mit einem Teil des Fragenkatalogs auseinander (siehe Tabelle 12).

Hinsichtlich der Nutzenbewertung erbrachte die Auswertung der Stellungnahmen bzw. der zitierten Studien keine zusätzlichen Erkenntnisse.

## 10. Zusammenfassung

Die Evidenzlage für eine Nutzenbewertung eines Neugeborenencreenings auf Mukoviszidose ist trotz des Vorliegens randomisiert-kontrollierter Screeningstudien mit einer Beobachtungszeit von max. 16 Jahren nicht befriedigend. Die Validität der Wisconsin-Studie, die in Aufbau, Größe und Nachbeobachtungszeit die valideste Studie zur Beantwortung dieser Frage darstellt, war durch die ungleiche Verteilung der Genotypen mit schlechter Prognose in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Auch die sechs anderen kontrollierten Studien wiesen z.T. erhebliche Mängel und damit nur eine eingeschränkte Validität auf.

Die Wisconsin-Studie zeigt einen signifikanten positiven Einfluss auf die körperliche Entwicklung der an Mukoviszidose erkrankten Kinder durch die frühe Diagnose im Neugeborenencreening. Auch die drei Studien der Evidenzstufen II und III, die diesen Endpunkt untersuchten, zeigten einen positiven Effekt des Screenings auf die körperliche Entwicklung, zumindest in einigen Operationalisierungen dieser Variable. Die Wales-Studie als zweite Evidenzstufe I Studie dieses Reviews fand dagegen keinen Unterschied in der körperlichen Entwicklung. Die gemeinsame Datenlage kann als Hinweis auf einen positiven Effekt eines Neugeborenencreenings auf Mukoviszidose auf die körperliche Entwicklung der betroffenen Kinder gewertet werden. Inwieweit diese Unterschiede klinisch relevant sind, lässt sich aus den Studien nicht ableiten.

Die Wisconsin-Studie zeigt einen negativen Effekt des Screenings auf das Alter der Erstbesiedelung mit *P. aeruginosa* und auf den Zustand der Lunge im Röntgenbild. Dieser negative Effekt lässt sich plausibel durch die besondere Situation in der Studie erklären, in der die Hälfte der Kinder in einem Zentrum mit schlechten hygienischen Bedingungen behandelt wurde. Die Ergebnisse der Studien der Evidenzstufen II und III sind inkonsistent. Eine belastbare Aussage über einen Effekt des Neugeborenencreenings auf Mukoviszidose auf die Entwicklung der Lungenfunktion betroffener Kinder lässt sich daher nicht treffen.

Der Einfluss eines Neugeborenencreenings auf Mukoviszidose auf die kognitive Entwicklung und die Lebensqualität betroffener Kinder konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Ein positiver Effekt auf die stationäre Behandlungshäufigkeit im ersten Lebensjahr wurde in zwei Studien nachgewiesen.

Eine Senkung der Mortalität der betroffenen Kinder konnte in keiner Studie valide nachgewiesen werden. Hierzu hat allerdings auch die deutliche Verlängerung der Lebenserwartung der betroffenen Kinder durch neue, verbesserte Therapiemöglichkeiten beigetragen.

Aufgrund der derzeitigen Evidenzlage kann ein Neugeborenencreening auf Mukoviszidose die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen. Der Nutzen des Screenings für andere patientenrelevante Endpunkte, insbesondere für die Mortalität und die Lungenfunktion, ist nicht ausreichend belegt. Ein Schaden des Screenings durch eine frühere Infektion mit *P. aeruginosa* kann unter mangelnden hygienischen Bedingungen nicht ausgeschlossen werden.

Für ein Screening auf Mukoviszidose stehen verschiedene Kombinationen von Testverfahren zu Verfügung, die bei Einhaltung des jeweiligen Screeningprotokolls eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts erlauben. Die Teststrategie „IRT alleine“ ist nicht empfehlenswert, da keine ausreichende Sensitivität erreicht werden kann und die Anzahl Falschpositiver und damit die Anzahl der erforderlichen Schweißtests hoch ist. Die Kombination mit einem weiteren Test (zweiter IRT, PAP, DNA-Mutationsanalyse) kann die Sensitivität und den positiven Vorhersagewert deutlich erhöhen. Zu IRT-PAP-Strategien liegen Erkenntnisse aus 5 Studien in vier Ländern (2x Deutschland, Frankreich, Niederlande, Tschechien) vor. Die Screeningstrategien sind heterogen aufgebaut und daher schwer zu vergleichen. Wesentliche Unterschiede finden sich u.a. im Studiendesign, in den Screeningstrategien und bei der Berücksichtigung von Kindern mit Mekoniumileus in der Auswertung. Der Anteil der aufgrund von IRT+PAP positiven Kinder, die zur weiteren Diagnostik einbestellt wurden, lag zwischen 0,12 und 0,24%. Die Ergebnisse zur Sensitivität bzw. Spezifität reichen von 76,2 bis 100% bzw. von 99,8-99,9%. Das bisher einzige Land, das eine IRT-PAP-Screeningstrategie (mit DNA-Test und Failsafe) eingeführt hat, ist Niederlande.

Je nach Ausgestaltung der nachfolgenden Tests (zweite Screeningstufe, failsafe-Verfahren) kann die Zahl der erforderlichen confirmatorischen Schweißtests reduziert bzw. die Balance zwischen Sensitivität und confirmatorischen Untersuchungen optimiert werden. DNA-Mutationsanalysen führen jedoch zur zusätzlichen Identifikation von gesunden Heterozygoten (ca. 2 bis 10 pro entdecktem CF-Fall), so dass zusätzlicher humangenetischer Beratungs- bzw. Regelungsbedarf entsteht.

## 11. Literaturverzeichnis Teil A

### Teil A: In Nutzenbewertung berücksichtigt

**Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS.** Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S37-S41.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, Iansa P, Callegaro A, Valsecchi MG.** Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (5): 397-401.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Assael BM, Casazza G, Iansa P, Volpi S, Milani S.** Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: a longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:209-15.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Bakker W.** Nutritional state and lung disease in cystic fibrosis. *Neth J Med* 1992;41:130-6.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Baussano I, Tardivo I, Bellezza-Fontana R, Forneris MP, Lezo A, Anfossi L, Castello M, Aleksandar V, Bignamini E.** Neonatal screening for cystic fibrosis does not affect time to first infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics* 2006; 118 (3): 888-95.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ.** Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001;101:438-42.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Borgstroma A, Sveger T, Lindberg T, Kollberg H, Larsson A .** Immunoreactive trypsin screening for cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71 (4): 621-4.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Borowitz D.** The interrelationship of nutrition and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:457-61.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Bowling F, Cleghorn G, Chester A, Curran J, Griffin B, Prado J, Francis P, Shepherd R.** Neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1988; 63 (2): 196-8.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Bowling FG, Rylatt DB, Bunch RJ.** Monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for trypsinogen in neonatal screening for cystic fibrosis. *Lancet* 1987; 1 (8537): 826-7.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Buzzetti R, Salvatore D, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, Marinelli I, Messori B, Neri AS, Raia V, Furnari ML, Mastella G.** An overview of international literature from cystic fibrosis registries: 1. Mortality and survival studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009;8:229-37.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Castellani C, Bonizzato A, Cabrini G, Mastella G.** Newborn screening strategy for cystic fibrosis: a field study in an area with high allelic heterogeneity. *Acta Paediatr* 1997; 86 (5): 497-502.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Castellani C, Picci L, Scarpa M, Dehecchi MC, Zanolla L, Assael BM, Zacchello F.** Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers. *Am J Med Genet A* 2005; 135 (2): 142-4.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.3

**Chatfield S, Owen G, Ryley HC, Williams J, Alfaham M, Goodchild MC, Weller P.** Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child* 1991; 66 (1 Spec No): 29-33.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Chatfield S, Owen G, Ryley H, Goodchild M, Weller P.** Does early detection lead to an improved prognosis in cystic fibrosis neonates? *Acta Univ Carol* 1990; 36 (1-4): 96-8.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Haver K, Lapey A, O'Sullivan BP, Waltz DA, Zwerdling RG, Eaton RB.** Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004; 113 (6): 1573-81.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung und Auswertung in Abschnitt 8.5.3

**Corey M, Farewell V.** Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1996;143:1007-17.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H.** A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583-91.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Doull IJ, Hall SJ, Bradley DM.** A sweat test centered protocol for the disclosure and diagnosis of cystic fibrosis in a newborn screening program. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42 (9): 773-8.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Doull IJ, Ryley HC, Weller P, Goodchild MC.** Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31 (5): 363-6.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Doull IJM, Hall SJ, Bradley DM.** Erratum: A sweat test centered protocol for the disclosure and diagnosis of cystic fibrosis in a newborn screening program (*Pediatric Pulmonology* (2007) 42, 9, (773-778) DOI: 10.1002/ppul.20664). *Pediatr Pulmonol* 2007; 42 (11): 1078-80.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S et al.** Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91-100.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, Hoffman G, Laessig R, Rock MJ, Splaingard ML.** Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *The Journal of pediatrics* 2005; 147 (3 Suppl): S30-S36.

**Stellungnahme** Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH)

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin und Auswertungen in Abschnitt 8.5.1 sowie 8.5.3

**Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, Lai HC, Rock MJ, Splaingard ML.** Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168 (9): 1100-8.

**Farrell 2003a**

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin

**Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, Lai HC, Makhholm LM, Rock MJ, Splaingard ML.** Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36 (3): 230-40.

**Farrell 2003b**

**Kommentar:** Daten in Farrell 2003a enthalten, siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin

**Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, Hoffman G, Laessig RH, Splaingard ML.** Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001; 107 (1): 1-13.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin

**Farrell PM, Shen G, Splaingard M, Colby CE, Laxova A, Kosorok MR, Rock MJ, Mischler EH.** Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1997; 100 (5): E2-886.

**Farrell 1997a**

**Kommentar:** Daten in aktuellerer Veröffentlichung (Farrell 2003a), siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin

**Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Kosciak RE, Bruns WT, Splaingard M, Mischler EH.** Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *The New England journal of medicine* 1997; 337 (14): 963-9.

**Farrell 1997b**

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** Daten in aktuellerer Veröffentlichung (Farrell 2001 Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group), siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin

**Gregg RG, Simantel A, Farrell PM, Kosciak R, Kosorok MR, Laxova A, Laessig R, Hoffman G, Hassemer D, Mischler EH, Splaingard M.** Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: comparison of biochemical and molecular methods. *Pediatrics* 1997; 99 (6): 819-24.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM.** Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006; 149 (3): 362-6.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** siehe narrative Auswertung

**Hammond KB, Abman SH, Sokol RJ, Accurso FJ.** Efficacy of statewide neonatal screening for cystic fibrosis by assay of trypsinogen concentrations. *N Engl J Med* 1991; 325 (11): 769-74.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Health Council of the Netherlands.** Neonatal screening for cystic fibrosis. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no 2010/01E.

**Kommentar:** siehe Abschnitt 8.5.4

**Heeley AF, Heeley ME, King DN, Kuzemko JA, Walsh MP.** Screening for cystic fibrosis by dried blood spot trypsin assay. Arch Dis Child 1982; 57 (1): 18-21.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Heimeshoff M, Schreyögg J, Tiemann O, Hollmeyer H, Staab D.** Cost of illness of cystic fibrosis, 2. Jahreskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie (dggö), AbstractBand, 2010.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.3

**Institute of Health Economics (IHE).** Screening newborns for cystic fibrosis. Edmonton: IHE, 2007.

**Kommentar:** siehe narrative Auswertung

**Iovanna JL, Ferec C, Sarles J, Dagorn JC.** The pancreatitis-associated protein (PAP). A new candidate for neonatal screening of cystic fibrosis. C R Acad Sci III 1994; 317 (6): 561-4.

**Kommentar:** Hintergrundliteratur in Kapitel 8.3.1

**Klinikum der Universität München.** Stellungnahme zum Thema „Screening auf Cystische Fibrose (Mukoviszidose)“, 2008.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.3

**Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, Johnson CA, Morgan WJ; Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis.** Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. J Pediatr 2003;142:624-30.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Koscik RL, Lai HJ, Laxova A, Zaremba KM, Kosorok MR, Douglas JA, Rock MJ, Splaingard ML, Farrell PM.** Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S51-S56.

**Koscik 2005a**

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** Daten in Koscik 2004 Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. enthalten, siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin

**Koscik RL, Douglas JA, Zaremba K, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, Farrell PM.** Quality of life of children with cystic fibrosis. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S64-S68.

**Koscik 2005b**

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin

**Koscik RL, Farrell PM, Kosorok MR, Zaremba KM, Laxova A, Lai HC, Douglas JA, Rock MJ, Splaingard ML.** Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. Pediatrics 2004; 113 (6): 1549-58.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin

**Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, Green CG, Collins J, Farrell PM.** Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after Pseudomonas aeruginosa acquisition. Pediatr Pulmonol 2001; 32 (4): 277-87.

**Kommentar:** Fallserie (Daten nur aus gescreenter Gruppe), keine Einzelauswertung

**Kraemer R, Rüdeberg A, Hadorn B, Rossi E.** Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. Acta Paediatr Scand 1978;67:33-7.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Krulisova V, Balascakova M, Skalicka V, Piskackova T, Holubova A, Stambergova A, Dvorakova L, Krenkova P, Zemkova D, Kracmar P, Chovancova B, Vavrova V, Macek M Jr., Votava F.** The comparison of parallel IRT/DNA/IRT and IRT/PAP/DNA+ST cystic fibrosis newborn screening protocols in the Czech Republic. 2011 (Kongressabstract).

**Kommentar:** siehe Abschnitt 8.5.4

**Krulisová V, Balascaková M, Skalická V, Piskácková T, Holubová A, Paderová J, Krenková P, Dvůráková L, Zemková D, Kracmar P, Chovancová B, Vávrová V, Stambergová A, Votava F, Macek M, Jr.** Prospective and parallel assessments of cystic fibrosis newborn screening protocols in the Czech Republic: IRT/DNA/IRT versus IRT/PAP and IRT/PAP/DNA. Eur J Pediatr 2012; DOI: 10.1007/s00431-012-1747-z.

**Kommentar:** siehe Abschnitt 8.5.4

**Lai HC, Corey M, FitzSimmons S, Kosorok MR, Farrell PM.** Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. Am J Clin Nutr 1999;69:531-8.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Davis LA, FitzSimmon SC, Farrell PM.** Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. Pediatrics 2000; 105 (1 Pt 1): 53-61.

**Kommentar:** Fragestellung der AG nicht zu beantworten, keine Einzelauswertung

**Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM.** The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S57-S63.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM.** Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. Am J Epidemiol 2004; 159 (6): 537-46.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Larsen J, Campbell S, Faragher EB, Gotz M, Eichler I, Waldherr S, Dobianer K, Spona J.** Cystic fibrosis screening in neonates--measurement of immunoreactive trypsin and direct genotype analysis for delta F508 mutation. Eur J Pediatr 1994; 153 (8): 569-73.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Mastella G, Zanolla L, Castellani C, Altieri S, Furnari M, Giglio L, Lombardo M, Miano A, Sciuto C, Pardo F, Magazzu G.** Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. Pancreatology 2001; 1 (5): 531-7.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Matel JL, Milla CE.** Nutrition in cystic fibrosis. Semin Respir Crit Care Med 2009;30:579-86.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**McKay KO, Waters DL, Gaskin KJ.** The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in new South Wales. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S47-S50.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Humangenetik, Zentrum Pathologie, Forensik und Genetik.** Stellungnahme zum Thema „Screening auf Cystische Fibrose (Mukoviszidose)“, 2008.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.3



**Merelle ME, Dankert Roelse JE, Dezateux C, Lees C, Nagelkerke A, Southern KW.** Newborn screening for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001; 3: CD001402.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** siehe narrative Auswertung

**Milla CE.** Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:505-9.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Mischler E, Farrell P, Bruns T, Rock M, Tluczek A, Colby H, McCarthy C, Hassemer D, Laessig R, Fost N.** Neonatal screening for cystic fibrosis in Wisconsin. *Wis Med J* 1989; 88 (3): 14-8.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin

**Mischler EH, Wilfond BS, Fost N, Laxova A, Reiser C, Sauer CM, Makhholm LM, Shen G, Feenan L, McCarthy C, Farrell PM.** Cystic fibrosis newborn screening: impact on reproductive behavior and implications for genetic counseling. *Pediatrics* 1998; 102 (1 Pt 1): 44-52.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Murray J, Cuckle H, Taylor G, Littlewood J, Hewison J.** Screening for cystic fibrosis. *Health Technol Assess* 1999; 3 (8): i-104.

**Kommentar:** HTA vor 2002

**Narzi L, Lucarelli M, Lelli A, Grandoni F, Lo CS, Ferraro A, Matarazzo P, Delaroche I, Quattrucci S, Strom R, Antonelli M.** Comparison of two different protocols of neonatal screening for cystic fibrosis. *Clin Genet* 2002; 62 (3): 245-9.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Nir M, Lanng S, Johansen HK, Koch C.** Long-term survival and nutritional data in patients with cystic fibrosis treated in a Danish centre. *Thorax* 1996;51:1023-7.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Oliveira MC, Reis FJ, Oliveira EA, Colosimo EA, Monteiro AP, Penna FJ.** Prognostic factors in cystic fibrosis in a single center in Brazil: A survival analysis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:3-10.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Padman R, McColley SA, Miller DP, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, Ren CL, Wagener JS.** Infant care patterns at epidemiologic study of cystic fibrosis sites that achieve superior childhood lung function. *Pediatrics* 2007; 119 (3): e531-e537.

**Kommentar:** Eingebettete Fall-Kontroll-Studie, Vergleich von Patienten des ersten und vierten Quartils hinsichtlich des FEV1 hinsichtlich verschiedener Krankheits-Diagnose- und Behandlungsparameter, keine Einzelauswertung

**Paz Valinas L, Garcia Vega F-J.** Cribado neonatal de la fibrosis quística (publicación electrónica). [Neonatal cystic fibrosis screening]. Santiago de Compostela: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T), 2004.

**Kommentar:** siehe narrative Auswertung

**Peterson ML, Jacobs DR Jr, Milla CE.** Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003;112(3 Pt 1):588-92.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Ploier R, Emhofer J, Licka B, Rezanka E, Turnher H.** Regionales Mukoviszidose-Screening mittels immunreaktivem Trypsin aus dem Nabelschnurblut. [Regional mucoviscidosis screening using immunoreactive trypsin in umbilical cord blood]. *Padiatr Padol* 1991; 26 (6): 263-6.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Pollitt RJ, Dalton A, Evans S, Hughes HN, Curtis D.** Neonatal screening for cystic fibrosis in the Trent region (UK): two-stage immunoreactive trypsin screening compared with a three-stage protocol with DNA analysis as an intermediate step. *J Med Screen* 1997; 4 (1): 23-8.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung und Auswertung in Abschnitt 8.5.3

**Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, Nicholl J, Nicholson P, Tuna-ley JR, Viridi NK.** Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997; 1 (7): i-202.

**Kommentar:** HTA vor 2002

**Ranieri E, Lewis BD, Gerace RL, Ryall RG, Morris CP, Nelson PV, Carey WF, Robertson EF.** Neonatal screening for cystic fibrosis using immunoreactive trypsinogen and direct gene analysis: four years' experience. *BMJ* 1994; 308 (6942): 1469-72.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung und Auswertung in Abschnitt 8.5.3

**Rosenfeld M.** Overview of published evidence on outcomes with early diagnosis from large US observational studies. *J Pediatr* 2005;147(3 Suppl):S11-4.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Ryley HC, Deam SM, Williams J, Alfaham M, Weller PH, Goodchild MC, Carter RA, Bradley D, Dodge JA.** Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: 1. Evaluation of immunoreactive trypsin test. *J Clin Pathol* 1988; 41 (7): 726-9.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Sarles J, Berthezene P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, Mirallie S, Luzet K, Roussey M, Farriaux JP, Berthelot J, Dagorn JC.** Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr* 2005; 147 (3): 302-5.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung und in den Abschnitten 8.5.3 und 8.5.4

**Serra-Prat M, Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA).** Neonatal screening for cystic fibrosis. Barcelona, Spain: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA), 2000

**Kommentar:** HTA vor 2002

**Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, Hodson ME, Anker SD, Heinein MY.** Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56:746-50.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Shoff SM, Ahn HY, Davis L, Lai H.** Temporal associations among energy intake, plasma linoleic acid, and growth improvement in response to treatment initiation after diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatrics* 2006; 117 (2): 391-400.

**Kommentar:** Daten in ausgewerteten Publikationen enthalten, siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wisconsin

**Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A .** Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007; 119 (1): 19-28.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A.** Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S42-S46.

**Sims 2005a**

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A.** Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr* 2005; 147 (3): 306-11.

**Sims 2005b**

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, Mehta A.** Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007; 369 (9568): 1187-95.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.3

**Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, de Braekeleer M, Moisan-Petit V, Picherot G, Rault G, Storni V, Roussey M.** Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35 (5): 342-9.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Siret D, Branger B, Storni V, Bretaudeau G, Dagorne M, Moisan-Petit V, David V, Picherot G, Rault G, Roussey M.** Le dépistage neonatal systematique ameliore-t-il le pronostic de la mucoviscidose? Etude comparative de deux cohortes en Bretagne et en Loire-Atlantique avec un recul de dix ans. [Does neonatal screening of cystic fibrosis affect outcome? Comparative study of two cohorts in Brittany and Loire-Atlantique with follow-up after ten years]. *Arch Pediatr* 2000; 7 (11): 1154-62.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Leible S, Feneberg R, Kulozik AE, Mall MA, Hoffmann GF.** Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. *J Inher Metab Dis* 2010;33 (Suppl 2):S263-71.

**Kommentar:** siehe Abschnitt 8.5.4

**Southern KW, Merelle ME, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke A.** Newborn screening for cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 1: CD001402.

**Kommentar:** siehe narrative Auswertung

**Statistisches Bundesamt.** Lebendgeborene 2008 nach der Staatsangehörigkeit und dem Geschlecht des Kindes sowie nach der Staatsangehörigkeit der Eltern, 2009.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.3

**Steinkamp G, Wiedemann B.** Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002;57:596-601.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P; German Cystic Fibrosis Quality Assessment Group.** From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995 2006. *Eur Respir J* 2008;31:29-35.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Stern M, Sens S, Wiedemann B, Busse O, Damm G, Wetzlaff P.** Qualitätssicherung Mukoviszidose. Überblick über den Gesundheitszustand der Patienten in Deutschland 2008, Zentrum für Qualität und Management 2009.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.3

**Stopsack M, Hammermann J.** Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose: Pro und Kontra. Monatschrift Kinderheilkunde 2009;157:1222-9.

**Kommentar:** siehe Abschnitt 8.5.4

**Szklo M & Nieto FJ.** Epidemiology. Beyond the basics. 2. Auflage. Boston: Jones and Bartlett, 2007.

**Kommentar:** Hintergrundliteratur für Abschnitt 8.5.1

**van den Akker-van Marle ME, Dankert HM, Verkerk PH, Dankert-Roelse JE.** Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. Pediatrics 2006; 118 (3): 896-905.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.3

**Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Gille JJ, Van der Ploeg CP, Reijntjens S, Dompeling E, Dankert-Roelse JE; CHOPIN Study Group.** Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. Thorax 2012;67:289-95.

**Kommentar:** siehe Abschnitt 8.5.4

**Wang SS, FitzSimmons SC, O'Leary LA, Rock MJ, Gwinn ML, Khoury MJ.** Early diagnosis of cystic fibrosis in the newborn period and risk of Pseudomonas aeruginosa acquisition in the first 10 years of life: A registry-based longitudinal study. Pediatrics 2001; 107 (2): 274-9.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Waters DL, Wilcken B, Irwing L, Van Asperen P, Mellis C, Simpson JM, Brown J, Gaskin KJ.** Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 80 (1): F1-F7.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung und Auswertung in Abschnitt 8.5.1

**Wilcken B, Wiley V, Sherry G, Bayliss U.** Neonatal screening for cystic fibrosis: a comparison of two strategies for case detection in 1.2 million babies. J Pediatr 1995; 127 (6): 965-70.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Wilcken B.** An evaluation of screening for cystic fibrosis. Prog Clin Biol Res 1987; 254: 201-15.

**Kommentar:** narrative Darstellung der Daten aus Wilcken 1985 Reduced morbidity in patients with cystic fibrosis detected by neonatal screening, siehe detaillierte Einzelauswertung zu Wilcken 1985

**Wilcken B, Chalmers G.** Reduced morbidity in patients with cystic fibrosis detected by neonatal screening. Lancet 1985; 2 (8468): 1319-21.

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung

**Wilcken B, Towns SJ, Mellis CM.** Diagnostic delay in cystic fibrosis: lessons from newborn screening. Arch Dis Child 1983; 58 (11): 863-6.

**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet, keine Einzelauswertung

**World Health Organisation (WHO).** The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis.

[http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN\\_WB\\_04\\_02\\_report.pdf](http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN_WB_04_02_report.pdf), Zugriff am 02.09.2008.

**Kommentar:** siehe Auswertung in Abschnitt 8.5.3

**Wunderlich P, Stopsack M, Paul KD, Rosen-Wolff A.** Mukoviszidose-Screening bei Neugeborenen im Regierungsbezirk Dresden. Ergebnisse vom 1.6.1996 bis zum 31.3.2000. [Mucoviscidosis screening of newborn infants in the Dresden district. Results from 1 June 1996 to 31 March 2000]. Dtsch Med Wochenschr 2000; 125 (45): 1356-60.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** siehe detaillierte Einzelauswertung und Auswertung in Abschnitt 8.5.3

## 12. Literaturverzeichnis Teil B

### Teil B: Nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt

**Abbott J, Hart A, Morton A, Gee L, Conway S.** Health-related quality of life in adults with cystic fibrosis: the role of coping. *J Psychosom Res* 2008; 64 (2): 149-57.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Abman SH, Ogle JW, Harbeck RJ, Butler-Simon N, Hammond KB, Accurso FJ.** Early bacteriologic, immunologic, and clinical courses of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. *J Pediatr* 1991; 119 (2): 211-7.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**al-Jader LN, Goodchild MC, Ryley HC, Harper PS.** Attitudes of parents of cystic fibrosis children towards neonatal screening and antenatal diagnosis. *Clin Genet* 1990; 38 (6): 460-5.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Anonymous.** Cystic fibrosis newborn screening: evidence for benefit and current experience. Proceedings from a workshop, November 20-21, 2003, Atlanta, Georgia, USA. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S1-113.

**Kommentar:** 23 einzelne Zs.-Artikel bereits gescreent

**Anonymous.** Examen medical periodique. Mise a jour de 1991: 4. Depistage de la fibrose kystique du pancreas (mucoviscidose). Groupe d'etude canadien sur l'examen medical periodique. [Periodical physical examination. 1991 update. 4. Screening for cystic fibrosis of pancreas (mucoviscidosis). A Canadian study group on periodical physical examination]. *Union Med Can* 1992; 121 (5): 298-306.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Arenz S, Nennstiel-Ratzel U, Wildner M, Dorr HG, von Kries R.** Intellectual outcome, motor skills and BMI of children with congenital hypothyroidism: a population-based study. *Acta Paediatr* 2008; 97 (4): 447-50.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Armstrong DS, Hook SM, Jansen KM, Nixon GM, Carzino R, Carlin JB, Robertson CF, Greenwood K.** Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40 (6): 500-10.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Ascurra de Duarte M.** Medical genetics in Paraguay. *Community Genetics* 2003; 7 (2-3): 146-9.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Balfour-Lynn IM.** Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child* 2008; 93 (1): 7-10.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Balinsky W, Zhu CW.** Pediatric cystic fibrosis: evaluating costs and genetic testing. *J Pediatr Health Care* 2004; 18 (1): 30-4.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Balnaves ME, Bonacquisto L, Francis I, Glazner J, Forrest S.** The impact of newborn screening on cystic fibrosis testing in Victoria, Australia. *J Med Genet* 1995; 32 (7): 537-42.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Barben J, Casaulta C, Spinas R, Schöni MH, on behalf of the Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF).** Sweat testing practice in Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 192-98.  
**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Barlocco EG, Benetazzo D, Borgo G, Braggion C, Canciani M, Caprini D, Costantini D, Curico L, Faraguna D, Forno S, Giglio L, Girella E, Longo P, Miano A, Narducci M, Padoan R, Pederzini F, Porta A, Rizzotti P, Tosi M, Zanoni L, Giumta AM, Mastella G.** Historical course of neonatal screening for cystic fibrosis (CF) in Veneto and surrounding areas. Evaluation over 12.8 years. *Insights into Paediatrics* 1987; 1 (1): 5-12.  
**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Barthelémy S, Maurin N, Roussey M, Ferec C, Murolo S, Berthezene P, Iovanna JL, Dagorn JC, Sarles J.** Evaluation sur 47,213 enfants d'une strategie de depistage neonatal de la mucoviscidose associant les dosages de pancreatitis-associated protein et de trypsinogene immunoreactive. [Evaluation of 47,213 infants in neonatal screening for cystic fibrosis, using pancreatitis-associated protein and immunoreactive trypsinogen assays]. *Arch Pediatr* 2001; 8 (3): 275-81.  
**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Baumer JH.** Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88 (12): 1126-7.  
**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)  
**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Borgo G, Cappelletti E, Castellani F, Constantini D, Ferro I, Giunita AM, Pederizini F, Mastella G.** The open question does cystic fibrosis new born screening and prophylactic treatment improve cystic fibrosis prognosis? Comparison between cystic fibrosis patients birth diagnosed and cystic fibrosis patients much later diagnosed. *Eur J Pediatr* 1981; 137 (1): 120.  
**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Bourguignon JP, Deby-Dupont G, Reuter A, Senterre J, Lambotte C, Gerard A, Franchimont P.** Le depistage neonatal de la mucoviscidose par dosage radio-immunologique de la trypsine sur l'eluat de sang seche. [Neonatal screening of mucoviscidosis using radioimmunologic levels of trypsin in dried blood eluates]. *Rev Med Liege* 1984; 39 (10): 451-9.  
**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Bowling FG, Brown AR.** Newborn screening for cystic fibrosis using an enzyme linked immunoabsorbent assay (ELISA) technique. *Clin Chim Acta* 1988; 171 (2-3): 257-61.  
**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Bozkowa K, Cabalska B, Duczynska N, Grodzka Z, Lenartowska I, Helwich E.** Early detection of inborn errors of metabolism in Poland. *Acta Anthropogenet* 1983; 7 (4): 373-81.  
**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Braun AT, Farrell PM, Ferec C, Audrezet MP, Laxova A, Li Z, Kosorok MR, Rosenberg MA, Gershon WM.** Cystic fibrosis mutations and genotype-pulmonary phenotype analysis. *J Cyst Fibros* 2006; 5 (1): 33-41.  
**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Brice P, Jarrett J, Mugford M.** Genetic screening for cystic fibrosis: an overview of the science and the economics. *J Cyst Fibros* 2007; 6 (4): 255-61.  
**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, Stall CD, Accurso FJ.** Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120 (4 Pt 1): 533-40.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Brouard J, Lecoq I, Viel JF, Guillot M, Laurans M, Laroche D, Travert G, Duhamel JF.** Evaluation du diagnostic et du suivi de la cohorte normande d'enfants dépistés atteints de mucoviscidose. [Evaluation of diagnosis and follow-up in screened children with cystic fibrosis in Normandy]. *Arch Pediatr* 2001; 8 (Suppl 3): 603-9.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Brouard J, Laroche D, Hoceine A, De Schrevel G, Travert G, Duhamel JF.** Clinical evaluation of a cohort of sixty cystic fibrosis children identified through neonatal screening. *International congress series* 1994; 1041 211-4.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Bush A, Wallis C.** Time to think again: Cystic fibrosis is not an 'all or none' disease. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30 (2): 139-44.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Button BM, Catto Smith AG, Olinsky A, Phelan PD, Story I.** Newborn screening in cystic fibrosis: the physiotherapist's dilemma in safe and effective treatment - to tip or not to tip? **(Abstract)**. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (3 Suppl): A130.

**Kommentar:** nicht beschaffbar (Publikation nicht nachweisbar)

**Caherec A, Maurage C, Zabe C, Dieckmann K, Girault C, Suzanne D, Toutain A, Moraine C, Roland JC.** Evaluation of the psychological and financial impact of neonatal screening for cystic fibrosis in Central France. *Arch Pediatr* 1999; 6 (SUPPL. 2): 522s.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Campbell PW, III, White TB.** Newborn screening for cystic fibrosis: an opportunity to improve care and outcomes. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S2-S5.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Carrere J, Grataroli R, Ferrua B, Thouvenot JP, Figarell C.** Enzyme immunoassay of human trypsin 1 in blood a possible convenient system in neonatal screening of cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1981; 137 (1): 118.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Casaccia G, Trucchi A, Nahom A, Aite L, Lucidi V, Giorlandino C, Bagolan P.** The impact of cystic fibrosis on neonatal intestinal obstruction: the need for prenatal/neonatal screening. *Pediatr Surg Int* 2003; 19 (1-2): 75-8.

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Casals T.** Mesa Genética: Programas de cribado neonatal. Experiencia en cataluña. [Genetics Table: Neonatal screening programs. The Catalonia experience]. *Pediatratria* 2005; 25 (9):

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Cassio A, Bernardi F, Piazzini S, Capelli M, Frejaville E, Villa MP, Martelli E, Balsamo A, Salardi S, Merighi R.** Neonatal screening for cystic fibrosis by dried blood spot trypsin assay. Results in 47 127 newborn infants from a homogeneous population. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73 (4): 554-8.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Castellani E, Bergo G, Ferro I, Pederzini F, Olivieri D, Mastella G, Rylay HC.** How to select for sweat test new borns with positive meconium albumin screening test a mathematical approach by discriminant multi variate analysis based upon additional tests and birth weight. *Eur J Pediatr* 1981; 137 (1): 125.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Castellani C, Picci L, Scarpa M, Dechecchi MC, Zanolla L, Assael BM, Zacchello F.** Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers. *Am J Med Genet A* 2005; 135 (2): 142-4.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Castellani C.** Evidence for newborn screening for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4 (4): 278-84.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Castellani C, Tamanini A, Mastella G.** Protracted neonatal hypertrypsinogenaemia, normal sweat chloride, and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2000; 82 (6): 481-2.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Centers For Disease Control (CDC).** Newborn screening for cystic fibrosis: A paradigm for public health genetics policy development proceedings of a 1997 workshop (Atlanta, Georgia, U.S.A., January 1997). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997; 46 (RR-16): 1-24.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Cerone R, Cohen A, Romano C.** Prevention and screening. *Journal of Perinatal Medicine, Supplement* 1994; 22 (1): 5-8.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Chapman E.** Difficult decisions: social and ethical implications of changing medical technology. *Community Genet* 2002; 5 (2): 110-9.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Chase GA, Bernhardt BA, Faden RR, Geller G, Tambor ES, Holtzman NA.** Confirmation of a finding on tolerance for test uncertainty (TTU) in cystic fibrosis carrier screening. *Am J Hum Genet* 1995; 57 (4 SUPPL.): A29.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Cheillan D, Vercherat M, Chevalier-Porst F, Charcosset M, Rolland MO, Dorche C.** False-positive results in neonatal screening for cystic fibrosis based on a three-stage protocol (IRT/DNA/IRT): Should we adjust IRT cut-off to ethnic origin? *J Inherit Metab Dis* 2005; 28 (6): 813-8.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Chermikoski Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA.** Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: Evaluation 30 months after implementation. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81 (3): 240-4.

**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte

**Ciske DJ, Haavisto A, Laxova A, Rock LZ, Farrell PM.** Genetic counseling and neonatal screening for cystic fibrosis: an assessment of the communication process. *Pediatrics* 2001; 107 (4): 699-705.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Clague A, Thomas A.** Neonatal biochemical screening for disease (Brief record). *Clin Chim Acta* 2002; 315 (1-2): 99-110.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review



**Clark H, Clark LS.** The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10 (3): 271-82.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Clarke JW, Heeley A, Kuzemko JA, King D.** Screening for cystic fibrosis in east-anglia uk a population study. *Arch Dis Child* 1981; 56 (10): 804.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Clarke AJ, Parsons E, Bradley D.** Lessons from the newborn screening programme in Wales. *Eur J Hum Genet* 2002; 10 (Supplement 1): 54.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Collins FS.** Medical and ethical consequences of the human genome project. *J Clin Ethics* 1991; 2 (4): 260-7.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Comeau A, Parad R, Dorkin H, Dovey M, Haver K, Lapey A, Gerstle R, O'Sullivan B.** Increased sensitivity at the cost of increased referrals when population-based newborn screening incorporates testing for multiple mutations (MM): Cystic fibrosis (CF) newborn screening (NBS) as a model. *Am J Hum Genet* 2003; 73 (5): 213.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW, III, Hoffman G, Parad RB, Wilfond BS, Rosenfeld M, Sontag MK, Massie J, Farrell PM, O'Sullivan BP.** Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics* 2007; 119 (2): e495-e518.

**Stellungnahme** Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH);

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Comeau AM, Parad R, Gerstle R, O'Sullivan BP, Dorkin HL, Dovey M, Haver K, Martin T, Eaton RB.** Challenges in implementing a successful newborn cystic fibrosis screening program. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S89-S93.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Comeau AM, Larson C, Eaton RB.** Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet* 2004; 125C (1): 35-41.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Cono J, Khoury MJ.** An epidemiologic evaluation of newborn screening for cystic fibrosis: A scientific challenge for public health action. *Am J Hum Genet* 1996; 59 (4 SUPPL.): A57.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Corbetta C, Seia M, Bassotti A, Ambrosioni A, Giunta A, Padoan R.** Screening for cystic fibrosis in newborn infants: results of a pilot programme based on a two tier protocol (IRT/DNA/IRT) in the Italian population. *J Med Screen* 2002; 9 (2): 60-3.

**Kommentar:** keine patientenrelevanten Endpunkte

**Cornel MC, Gille JJ, Loeber JG, Langen AM, Dankert-Roelse J, Bolhuis PA.** Improving test properties for neonatal cystic fibrosis screening in the Netherlands before the nationwide start by May 1st 2011. *J Inher Metab Dis* 2012: DOI 10.1007/s10545-012-9452-7.

**Kommentar:** nicht relevant

**Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H.** A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41 (6): 583-91.

**Stellungnahme** Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)

**Kommentar:** ein Früherkennungstest

**Corrado G, Canuzzi P, Capuano M, Antonelli M.** Fibrosi cistica del pancreas. Cenni storici, test del sudore e screening neonatale. [Cystic fibrosis of the pancreas. Historical notes, sweat test, and neonatal screening]. Clin Ter 1995; 146 (3): 181-9.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Coury AJ, Fogt EJ, Norenberg MS, Untereker DF.** Development of a screening system for cystic fibrosis. Clin Chem 1983; 29 (9): 1593-7.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Coviello DA, Padoan R, Bassotti A, Seia M, Ambrosioni A, Corbetta C.** Cystic fibrosis newborn screening; rare CFTR mutations in hypertrypsinaemic neonates. Eur J Hum Genet 2001; 9 (Supplement 1): 1074.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Cristol P, Des GM, Levy A, Sahuc P.** Valeur du dépistage neonatal de la mucoviscidose. A propos d'une experience de detection systematique chez 34,522 nouveau-nes. [Value of neonatal screening for cystic fibrosis. Evaluation of a neonatal screening program including 34,522 neonates (author's transl)]. Sem Hop 1982; 58 (8): 499-55.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Crossley JR, Smith PA, Edgar BW, Gluckman PD, Elliott RB.** Neonatal screening for cystic fibrosis, using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots. Clin Chim Acta 1981; 113 (2): 111-21.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Crossley JR, Elliott RB, Smith PA.** Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. Lancet 1979; 1 (8114): 472-4.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Curnow L, Savarirayan R, Massie J.** Genetic counselling after carrier detection by newborn screening when one parent carries DeltaF508 and the other R117H. Arch Dis Child 2003; 88 (10): 886-8.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Dacus J, Mabie B, Gailey T, Jr., Likes C, Metcalf L, Rogers C.** Cystic fibrosis screening. Am J Obstet Gynecol 2005; 191 (6): S76.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Dankert-Roelse JE, Merelle ME.** Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S15-S20.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ.** Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. Thorax 1995; 50 (7): 712-8.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Dankert-Roelse JE, Knol K, ten Kate LP.** Effects of neonatal screening for cystic fibrosis on reproduction, attitudes toward reproductive behaviour and genetic knowledge. Acta Univ Carol (Praha) 1990; 36 (1-4): 99-101.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ, Martijn A, ten Kate LP, Knol K.** Survival and clinical outcome in patients with cystic fibrosis, with or without neonatal screening. *J Pediatr* 1989; 114 (3): 362-7.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ, Martijn A, ten Kate LP, Knol K.** Survival and clinical outcome in two groups of cystic fibrosis patients with and without neonatal screening. *Eur Respir J* 1988; 1 (SUPPL. 2): 262S.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ, Martijn A, ten Kate LP, Knol K.** Screening for cystic fibrosis. A comparative study. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76 (2): 209-14.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Dankert-Roelse JE, Tijmstra T, Knol K, ten Kate LP.** Screening op kystische fibrose; vraaggesprekken met ouders van kinderen met een fout-positieve testuitslag. [Screening for cystic fibrosis; interviews with parents of children with a false-positive test result]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127 (47): 2136-9.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Dauphinais R.** Comparative costs in diagnosing cystic fibrosis by blood-spot screening vs. non-screening (**Abstract**). IVth International Conference on Newborn Screening for Cystic Fibrosis 1990: [abstract] 12.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Dauphinais RM.** A cost analysis of blood-spot screening newborns for cystic fibrosis. *Journal of Clinical Immunoassay* 1992; 15: 121-5.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Davidson AG, Wong LT, Kirby LT, Applegarth DA.** Immunoreactive trypsin in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3 Suppl 1: S79-S88.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Davies JC.** New tests for cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2006; 7 (SUPPL. 1): S141-S143.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**de Braekeleer M, Melancon MJ.** The ethics of cystic fibrosis carrier screening: where do we stand? *Am J Hum Genet* 1990; 47 (3): 580-1.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**de Cespedes C, Saborio M, Trejos R, Abarca G, Sanchez A, Rojas L.** Evolution and innovations of the National Neonatal and High Risk Screening Program in Costa Rica. *Rev Biol Trop* 2004; 52 (3): 451-66.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention.** Newborn-Screening for Cystic Fibrosis. *Morbidity and Mortality weekly Report (MMWR)* 2004; 53 (RR-13).

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Detmar S, Dijkstra N, Nijsingh N, Rijnders M, Verweij M, Hosli E.** Parental opinions about the expansion of the neonatal screening programme. *Community Genetics* 2008; 11 (1): 11-7.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

Abteilung Fachberatung Medizin

**Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH), Berufsverband Deutscher Humangenetiker.**  
Molekulargenetische Diagnostik der Cystischen Fibrose. Stand: März 2006. medgen 18: 266-72.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH), Berufsverband Deutscher Humangenetiker.**  
Leitlinie Genetische Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen. Stand: 2007.  
[http://www.medgenetik.de/sonderdruck/2007\\_II\\_kinder.pdf](http://www.medgenetik.de/sonderdruck/2007_II_kinder.pdf), Zugriff am 06.01.2009. medgen 2007; 19.  
**Stellungnahme** Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH).** Stellungnahme zum Heterozygoten-  
Bevölkerungsscreening. Stand: 2001. <http://www.medgenetik.de/sonderdruck/2000-376b.PDF>, Zugriff  
am 06.01.2009. medgen 1991; 3: 12.  
**Stellungnahme** Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Dhondt J-L.** Neonatal screening: From the 'Guthrie age' to the 'genetic age'. J Inherit Metab Dis 2007;  
30 (4): 418-22.  
**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Dhondt JL.** Implementation of informed consent for a cystic fibrosis newborn screening program in  
France: low refusal rates for optional testing. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S106-S108.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Dhondt JL, Briard ML, Farriaux JP, Vidailhet M.** The French challenge for the neonatal screening of  
cystic fibrosis. J Inherit Metab Dis 2003; 26 (Supplement 2): 5.  
**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Dhondt JL, Farriaux JP.** What do immunoreactive trypsin assay measure? Screening 1994; 3 (1): 33-  
8.  
**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Dhondt JL, Farriaux JP, Briard ML, Boschetti R, Frezal J.** Results of pilot screening activities in the  
French neonatal screening program - Cystic fibrosis, congenital adrenal hyperplasia and sickle cell  
disease. Screening 1993; 2 (2-3): 87-97.  
**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Dillard JP, Shen L, Laxova A, Farrell P.** Potential threats to the effective communication of genetic  
risk information: the case of cystic fibrosis. Health Commun 2008; 23 (3): 234-44.  
**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Dockter G.** Mukoviszidose-Screening - nicht notwendig oder schon überflüssig? Sozialpädiatrie in  
Praxis und Klinik 1988; 10 (9): 642-6.  
**Stellungnahme** Roche Pharma AG  
**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Dodge JA.** Why screen for cystic fibrosis? A clinician's view (**Brief record**). Acta Paediatr 1999; 88  
(Supplement 432): 28-32.  
**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Dodge JA.** Implications of the new genetics for screening for cystic fibrosis. Lancet 1988; 2 (8612):  
672-4.  
**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Dodge JA, Ryley HC.** Screening for cystic fibrosis. Arch Dis Child 1982; 57 (10): 774-80.  
**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

Abteilung Fachberatung Medizin

**Donahue KC, Freer DE.** A combined biochemical and molecular approach to newborn screening for cystic fibrosis: results of 122,830 samples. *Genetics in Medicine* 2004; 6 (4): 351.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Doring G, Hoiby N.** Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004; 3 (2): 67-91.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Döring G, Elborn JS, Johannesson M, deJonge H, Griese M, Smyth A, Heijerman H.** Clinical trials in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2007; 6: 85-99.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Duff A, Brownlee K.** Psychosocial aspects of newborn screening programs for cystic fibrosis. *Children's Health Care* 2008; 37 (1): 21-37.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Eber E, Zach M, Engele H, Haas J, Purstner P, Mutz I, Litscher H.** Mukoviszidose-Screening mit immunreaktivem Trypsin (IRT). Erste Erfahrungen in Österreich. [Mucoviscidosis screening with immunoreactive trypsin. Initial experiences in Austria]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1992; 140 (7): 411-5.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Eber E, Ellemunter H, Engele H, Gotz M, Grunberger W, Haas J, Janisch H, Leodolter S, Litscher H, Muller G.** Mukoviszidose-Screening mit immunreaktivem Trypsin. [Mucoviscidosis screening with immunoreactive trypsin]. *Wien Klin Wochenschr* 1992; 104 (22): 681-5.

**Kommentar:** Zweitveröffentlichung (z.B. in anderer Sprache)

**Edminson PD, Michalsen H, Aagaes O, Lie SO.** Screening for cystic fibrosis among newborns in Norway by measurement of serum/plasma trypsin-like immunoreactivity. Results of a 2 1/2 -year pilot project. *Scandinavian Journal of Gastroenterology, Supplement* 1987; 23 (SUPPL. 143): 13-8.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL.** *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34 (2): 91-100.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Eng W, LeGrys VA, Schechter MS, Laughon MM, Barker PM.** Sweat-testing in preterm and full-term infants less than 6 weeks of age. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40 (1): 64-7.

**Kommentar:** ein Früherkennungstest

**European Cystic Fibrosis Society (ECFS).** Cystic fibrosis neonatal screening in europe: management, development, research: European best practice guidelines for CF Neonatal Screening [in press]. *J Cyst Fibros* 2008; in press.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**European Cystic Fibrosis Society (ECFS).** ECFS Guidelines for inhaled medications. Consensus Consensus Conference; Artimino, Italy, April 4-5, 2008.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**European Cystic Fibrosis Society (ECFS).** Annual Reports of European CF Registry. Karup, Denmark: ECFS, 2006.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Evans AKC, Fitzgerald DA, McKay KO.** The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. Eur Respir J 2001; 18 (5): 784-9.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Evans RT, Little AJ, Steel AE, Littlewood JM.** Satisfactory screening for cystic fibrosis with the BM meconium procedure. J Clin Pathol 1981; 34 (8): 911-3.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Farrell MH, Farrell PM.** Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. J Pediatr 2003; 143 (6): 707-12.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Farrell P, Kosorok M, Rock M, Splaingard M, Laxova A, Zeng L, Li Z, Collins J, Green C.** Pulmonary disease after delayed or with early diagnosis through neonatal screening. Journal of Cystic Fibrosis 2002; 1 (Suppl 1): S16.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Farrell PM.** Is newborn screening for cystic fibrosis a basic human right? J Cyst Fibros 2008; 7 (3): 262-5.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Farrell PM.** Cystic fibrosis newborn screening: shifting the key question from "should we screen?" to "how should we screen?". Pediatrics 2004; 113 (6): 1811-2.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB);

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Farrell PM, Kosorok MR, Zeng L, Rock MJ, Splaingard M, Laxova A, Collins J, West SE, Green CG.** Assessing pulmonary outcomes associated with early diagnosis through neonatal screening (**Abstract**). In: 24th European Cystic Fibrosis Conference 2001 June 6-9; Vienna (Austria), 2001. 36.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Farrell PM.** Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Adv Pediatr 2000; 47: 79-115.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Hoffmann G, et al.** Assessment of the benefits, risks, and costs of cystic fibrosis screening in Wisconsin. Proceedings of the Fifth International Conference on Neonatal Screening for Cystic Fibrosis 1998; 1998; 239-53.

**Kommentar:** nicht beschaffbar (Publikation nicht nachweisbar)

**Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group.** Assessment of the benefits, risks, and costs of cystic fibrosis newborn screening in Wisconsin. Morbidity and Mortality Weekly Report 1997; 46 (RR-16): 8-9.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Farrell PM, Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group.** Comparison of newborn screening methods and use of the sweat test for diagnosis of cystic fibrosis. Morbidity and Mortality Weekly Report 1997; 46 (RR-16): 11-2.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Farrell PM, Kosciak RE.** Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996; 97 (4): 524-8.

**Kommentar:** Dublette (identisch mit Farrell 2001 Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group)

**Farrell PM, Kosciak RE, van Egmond A, Fosorok MR, Laxova A, Feenan L, et al.** Early nutritional therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20 (Suppl. 12): 90.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Farrell PM, Kosciak R, Laxova A, Mischler E, Splaingard M, Laessig R, Hoffman G, Gregg R.** Neonatal screening for cystic fibrosis: comparison of single test for immunoreactive trypsinogen (IRT) vs IRT/DNA two-tier testing (**Abstract**). *Pediatr Pulmonol* 1994; Suppl 10: 216-7.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Farrell PM, Mischler EH.** Newborn screening for cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Adv Pediatr* 1992; 39: 35-70.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Farriaux JP, Vidailhet M, Briard ML, Belot V, Dhondt JL.** Neonatal screening for cystic fibrosis: France rises to the challenge. *J Inher Metab Dis* 2003; 26 (8): 729-44.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Ferec C, Verlingue C, Parent P, Morin JF, Codet JP, Rault G, Dagherne M, Lemoigne A, Journal H, Roussey M.** Neonatal screening for cystic fibrosis: result of a pilot study using both immunoreactive trypsinogen and cystic fibrosis gene mutation analyses. *Hum Genet* 1995; 96 (5): 542-8.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Fost N, Farrell PM.** A prospective randomized trial of early diagnosis and treatment of cystic fibrosis: a unique ethical dilemma. *Clin Res* 1989; 37 (3): 495-500.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Francis I.** Newborn screening in Australia and New Zealand 1984-1990. Human Genetics Society of Australasia/Australian College of Paediatrics Committee on Newborn Metabolic Screening. *Med J Aust* 1991; 155 (11-12): 821-3.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Hoiby N.** Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2006; 95 (9): 1070-4.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Frederiksen B, Lanng S, Koch C, Hoiby N.** Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21 (3): 153-8.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Gaskin K.** Cystic fibrosis. In: **Walker WA:** Pediatric Gastrointestinal Disease: pathophysiology, diagnosis, management. 4. ed. Hamilton, Ont.: Decker, 2004. Chapter 65, pp 1606-1623.

**Stellungnahme** Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE)

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Gaskin K, Waters D, Dorney S, Gruca M, O'Halloran M, Wilcken B.** Assessment of pancreatic function in screened infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1991; 7: 69-71.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Gee L, Abbott J, Hart A, Conway SP, Etherington C, Webb AK** . Associations between clinical variables and quality of life in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005; 4 (1): 59-66.

**Kommentar:** keine Diagnostik an Kindern bis zum 6. Lebensmonat

**Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin.** Organisation und Durchführung des Neugeborenen Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland. Stand 2002. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/024-012.htm>, Zugriff am 19.11.2008.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Ghosal S, Taylor CJ, Pickering M, McGaw J.** Head growth in cystic fibrosis following early diagnosis by neonatal screening. *Arch Dis Child* 1996; 75 (3): 191-3.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Giglio L, Candusso M, D'Orazio C, Mastella G, Faraguna D.** Failure to thrive: the earliest feature of cystic fibrosis in infants diagnosed by neonatal screening. *Acta Paediatr* 1997; 86 (11): 1162-5.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Giusti R, New York State Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium.** Elevated IRT levels in African-American infants: implications for newborn screening in an ethnically diverse population. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43 (7): 638-41.

**Stellungnahme** Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH)

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Giusti R, Badgwell A, Iglesias AD.** New York State cystic fibrosis consortium: the first 2.5 years of experience with cystic fibrosis newborn screening in an ethnically diverse population. *Pediatrics* 2007; 119 (2): e460-e467.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Glasscoe CA, Quittner AL.** Psychological interventions for people with cystic fibrosis and their families. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 3: CD00314.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Goldbloom R, Battista RN, Anderson G, Beaulieu M-D, Elford RW, Feightner JW, Feldman W, Logan AG, Morrison B, Offord D, Patterson C, Spitzer WO, Wang E, Mickelson P, Dingle J, Beagan B.** Periodic health examination, 1991 update: 4. Screening for cystic fibrosis. *Can Med Assoc J* 1991; 145 (6): 629-35.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Green A, Kirk J.** Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem* 2007; 44 (Pt 1): 25-34.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Green MR, Weaver LT.** Early and late outcome of cystic fibrosis screening. *J R Soc Med* 1994; 87 (Suppl 21): 5-10.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Green MR, Weaver LT, Heeley AF, Nicholson K, Kuzemko JA, Barton DE, McMahon R, Payne SJ, Austin S, Yates JR.** Cystic fibrosis identified by neonatal screening: incidence, genotype, and early natural history. *Arch Dis Child* 1993; 68 (4): 464-7.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Greer R, Shepherd R, Cleghorn G, Bowling FG, Holt T.** Evaluation of growth and changes in body composition following neonatal diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13 (1): 52-8.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar



**Gregg RG, Wilfond BS, Farrell PM, Laxova A, Hassemer D, Mischler EH.** Application of DNA analysis in a population-screening program for neonatal diagnosis of cystic fibrosis (CF): comparison of screening protocols. *Am J Hum Genet* 1993; 52 (3): 616-26.

**Kommentar:** Zweitveröffentlichung (z.B. in anderer Sprache)

**Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, Wilfond BS.** Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53 (RR-13): 1-36.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** Dublette zu Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention 2004: Newborn-Screening for Cystic Fibrosis.

**Grosskopf C, Farriaux JP, Vidailhet M, Briard ML, Navarro J, Turck D, Travert G, Belot V, Bloch J, Roussel P.** Le programme national de depistage neonatal de la mucoviscidose: mise en place et organisation. [National neonatal screening program for cystic fibrosis: management and organization]. *Arch Pediatr* 2003; 10 Suppl 2: 364s-9s.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Gruttner R, Clemens P, Koepf P, Held KH, Plettner C, Stern M.** Neugeborenen-Screening auf Mucoviscidose mit dem BM-Test-Meconium. [Neonatal screening for mucoviscidosis using the BM-test-meconium]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1985; 133 (1): 54-6.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Guillot M, Travert G, Roussey M, Figarella C, Vidailhet M.** Depistage neonatal systematique. [Systematic neonatal screening]. *Arch Pediatr* 2001; 8 Suppl 5: 833s-7s.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Hallinan FM, Kenny D, Tempany E.** A study of isoelectric focusing in polyacrylamide gels of serum proteins as a cystic fibrosis screening test. *Clin Chim Acta* 1981; 117 (1): 103-10.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Hanna S, Zvi W.** Immunoreactive trypsinogen (IRT) neonatal screening for cystic fibrosis (CF) in low birth weight (LBW) infants. *Pediatr Res* 1993; 33 (4 PART 2): 101A.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Hassemer DJ, Laessig RH, Hoffman GL, Farrell PM.** Laboratory quality control issues related to screening newborns for cystic fibrosis using immunoreactive trypsin. *Pediatr Pulmonol* 1991; 7 (Suppl): 76-83.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Hayeems RZ, Bytautas JP, Miller FA.** A systematic review of the effects of disclosing carrier results generated through newborn screening. *Journal of Genetic Counseling* 2008; 17 (6): 538-49.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Heeley AF, Bangert SK.** The neonatal detection of cystic fibrosis by measurement of immunoreactive trypsin in blood. *Ann Clin Biochem* 1992; 29 ( Pt 4): 361-76.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Heeley AF, Watson D.** Cystic fibrosis--its biochemical detection. *Clin Chem* 1983; 29 (12): 2011-8.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Hein J, Dietzsch HJ, Machill G, Henker J.** Aktuelles zum Mukoviszidose-Screening in der DDR. [Current aspects of mucoviscidosis screening in East Germany]. *Kinderarztl Prax* 1986; 54 (10): 547-51.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Hellsing K, Barrljung K, Ceder O, Kollberg H.** Meconium screening for cystic fibrosis. An eight-year follow-up study. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71 (5): 827-32.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Helton JL, Harmon RJ, Robinson N, Accurso FJ.** Parental attitudes toward newborn screening for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1991; 7: 23-8.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Henry RL, Hettiarachchi LC, Colley P, Collins C, O'Loughlin EV, Cooper DM.** Genotype of the cystic fibrosis population of the Hunter Region of New South Wales. *J Paediatr Child Health* 1996; 32 (5): 416-8.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Henry RL, Boulton TJ, Roddick LG.** False negative results on newborn screening for cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1990; 26 (3): 150-1.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Hermeren G.** Neonatal screening: ethical aspects. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88 (432): 99-103.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Hewlett J, Waisbren SE.** A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29 (5): 677-82.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE, Spock A, Gorvoy JD, Quittell L, Friedman KJ, Silverman LM, Boucher RC, Knowles MR.** A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *N Engl J Med* 1994; 331 (15): 974-80.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Hiraki S, Ormond KE, Kim K, Ross LF.** Attitudes of genetic counselors towards expanding newborn screening and offering predictive genetic testing to children. *Am J Med Genet A* 2006; 140 (21): 2312-9.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Hjelm M, Davey J, Dinwiddie R, Jackson D, Quartey-Papafio P.** The role of the laboratory in the diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Biochem* 1984; 17 (5): 284-7.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Hoffmann GF, Machill G.** 25 Jahre Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen in Deutschland. Bestandsaufnahme, aktuelle Probleme und Ausblick. [Twenty-five years of newborn screening for inherited metabolic diseases in Germany: Results, current status and future perspectives]. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 1994; 142 (11): 857-62.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Howell R, Engelson G.** Structures for clinical follow-up: Newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (4): 600-5.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Iovanna JL, Ferec C, Sarles J, Dagorn JC.** The pancreatitis-associated protein (PAP). A new candidate for neonatal screening of cystic fibrosis. *C R Acad Sci III* 1994; 317 (6): 561-4.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Iwanowska B, Kopyś-Wiszniewska I, Sands D.** Ocena radiologiczna płuc u dzieci z mukowiscydozą rozpoznana w wyniku badania przesiewowego noworodków. [Radiological evaluation of the lungs in children with cystic fibrosis diagnosed during newborn screening examinations]. *Polish Journal of Radiology* 2006; 71 (2): 18-23.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Jones PM, Bennett MJ.** The changing face of newborn screening: Diagnosis of inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2002; 324 (1-2): 121-8.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Kammesheidt A, Kharrazi M, Graham S, Young S, Pearl M, Dunlop C, Keiles S.** Comprehensive genetic analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator from dried blood specimens--implications for newborn screening. *Genet Med* 2006; 8 (9): 557-62.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Kant JA, Mifflin TE, McGlennen R, Rice E, Naylor E, Cooper DL.** Molecular diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Lab Med* 1995; 15 (4): 877-98.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H.** Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4 (1): 7-26.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Kharrazi M, Kharrazi LD.** Delayed diagnosis of cystic fibrosis and the family perspective. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S21-S25.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ER.** Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003; 348 (1): 50-8.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Kirby LT, Applegarth DA, Davidson AG, Wong LT, Hardwick DF.** Use of a dried blood spot in immunoreactive-trypsin assay for detection of cystic fibrosis in infants. *Clin Chem* 1981; 27 (5): 678.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Klaassen T, Teder M, Viikmaa M, Metspalu A.** Neonatal screening for the cystic fibrosis main mutation delta F508 in Estonia. *J Med Screen* 1998; 5 (1): 16-9.

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Koch C, Hoiby N.** Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67 (3): 239-47.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Koch L, Stemerding D.** The sociology of entrenchment: a cystic fibrosis test for everyone? *Soc Sci Med* 1994; 39 (9): 1211-20.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Koletzko S, Reinhardt D.** Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. *Early Hum Dev* 2001; 65 (SUPPL. 2): S53-S61.

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl ME, Wagener JS, Regelman WE, Johnson CA.** Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007; 151 (2): 134-9, 139.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Koscik R, Kosorok MR, Zaremba KM, Laxova A, Lai H, Douglas JA, Rock MJ, Splaingard ML, Farrell PM.** Early vitamin E deficiency and subsequent cognitive function: a potential benefit of neonatal screening for cystic fibrosis (**Abstract**). *Pediatr Pulmonol* 2003; Suppl 25: 359.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Kosorok MR, Jalaluddin M, Farrell PM, Shen G, Colby CE, Laxova A, Rock MJ, Splaingard M.** Comprehensive analysis of risk factors for acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26 (2): 81-8.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Kosorok MR, Farrell PM, Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group.** Design and execution of the Wisconsin Cystic Fibrosis Newborn Screening Trial. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997; 46 (RR-16): 8.

**Kommentar:** Zweitveröffentlichung (z.B. in anderer Sprache)

**Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Makholm LM, Farrell PM.** Delayed diagnosis of US females with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (2): 165-73.

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Farrell PM.** Nutritional status of CF patients with meconium ileus (MI): A comparison with non-MI patients diagnosed early through neonatal screening (**Abstract**). *Pediatr Pulmonol* 1998; Suppl 17: 356.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Lai HC, Chen ST, Koscik RE, Farrell PM, Kosorok MR.** Occurrence of poor growth at diagnosis of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20 (Suppl 12): 311.

**Kommentar:** nicht beschaffbar (Publikation nicht nachweisbar)

**Lambotte C, Schoos-Barbette S, Dodinval-Versie J.** Le depistage de la mucoviscidose par l'analyse du meconium. Bilan de 7 annees (1973-1980). [Screening for mucoviscidosis using meconium analysis. 7 years' results (1973-1980)]. *Rev Med Liege* 1984; 39 (10): 448-50.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Lambotte C, Schoos-Barbette S, Dodinval-Versie J.** Le depistage de la mucoviscidose par l'analyse du meconium. Bilan de 7 Annees. [Screening for mucoviscidosis by meconium analysis. 7 years' experience]. *J Genet Hum* 1981; 29 (1): 85-92.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Laroche D, Travert G.** The application of PCR amplification and the polymorphic marker KM.19 to dried blood spots: comparison with deletion 508 for the confirmation of the neonatal screening test for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1991; 7: 19-22.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Laroche D, Peres O, Briard ML, Lemonnier F, Pasquet-Ferre C, Blandin C, Travert G, Fernandez Y.** Vers une nouvelle strategie de depistage neonatal de la mucoviscidose. Association du dosage de la trypsine immunoreactive et de la biologie moleculaire dans le sang seche. [A new strategy of neonatal screening for cystic fibrosis. The association of immunoreactive trypsin and molecular biology in dried blood]. *Arch Fr Pediatr* 1990; 47 (4): 251-3.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Lecoq I, Brouard J, Laroche D, Ferec C, Travert G.** Blood immunoreactive trypsinogen concentrations are genetically determined in healthy and cystic fibrosis newborns. *Acta Paediatr* 1999; 88 (3): 338-41.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Lee DS, Rosenberg MA, Peterson A, Makhholm L, Hoffman G, Laessig RH, Farrell PM.** Analysis of the costs of diagnosing cystic fibrosis with a newborn screening program. *J Pediatr* 2003; 142 (6): 617-23.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Jr.** Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr* 2007; 151 (1): 85-9.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, Collins J, Rock MJ, Splaingard ML.** Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA* 2005; 293 (5): 581-8.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Li Z, Lai HJ, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, Splaingard ML, Farrell PM.** Longitudinal pulmonary status of cystic fibrosis children with meconium ileus. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38 (4): 277-84.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemoller B, Zapf A, Roscher AA.** Expanded newborn screening in Bavaria: tracking to achieve requested repeat testing. *Prev Med* 2002; 34 (2): 132-7.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemoller B, Zapf A, Roscher AA.** Very high compliance in an expanded MS-MS-based newborn screening program despite written parental consent. *Prev Med* 2002; 34 (2): 127-31.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Lindemann H, Tümmler B, Dockter G (Hrsg.).** Mukoviszidose - Zystische Fibrose. 4. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart (u.a.): Thieme, 2004.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Liu YH, Bai J, Zhu Y, Liang X, Siemieniak D, Venta PJ, Lubman DM.** Rapid screening of genetic polymorphisms using buccal cell DNA with detection by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1995; 9 (9): 735-43.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Loeber JG.** Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (4): 430-8.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Luz O.** Früherfassung von Mukoviszidose-Patienten mittels Trypsin RIA aus getrockneten Blutproben. [Early detection of mucoviscidosis patients using trypsin RIA in dried blood stains]. *Padiatr Padol* 1987; 22 (2): 139-41.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Lyon IC, Crossley JR, Smith PA.** Screening for cystic fibrosis. N Z Med J 1983; 96 (739): 673-5.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, Lomas DA.** Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. BMJ 1998; 316 (7147): 1771-5.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Marchac V.** Le dépistage neonatal de la mucoviscidose. [Neonatal screening for cystic fibrosis]. Soins Pédiatr Pueric 2004; (218): 21-2.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, Mischler EH.** Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. Am J Clin Nutr 1991; 54 (3): 578-85.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Massie J, Curnow L, Tzanakos N, Francis I, Robertson CF.** Markedly elevated neonatal immunoreactive trypsinogen levels in the absence of cystic fibrosis gene mutations is not an indication for further testing. Arch Dis Child 2006; 91 (3): 222-5.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Massie J, Clements B.** Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: the Australasian experience--twenty years and five million babies later: a consensus statement from the Australasian Paediatric Respiratory Group. Pediatr Pulmonol 2005; 39 (5): 440-6.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB);

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Massie J, Gaskin K, Van Asperen P, Wilcken B.** Sweat testing following newborn screening for cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2000; 29 (6): 452-6.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Massie RJ, Olsen M, Glazner J, Robertson CF, Francis I.** Newborn screening for cystic fibrosis in Victoria: 10 years' experience (1989-1998). Med J Aust 2000; 172 (12): 584-7.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Massie RJ, Wilcken B, Van Asperen P, Dorney S, Gruca M, Wiley V, Gaskin K.** Pancreatic function and extended mutation analysis in DeltaF508 heterozygous infants with an elevated immunoreactive trypsinogen but normal sweat electrolyte levels. J Pediatr 2000; 137 (2): 214-20.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Mastella G, Barlocco EG, Antonacci B, Borgo G, Braggion C, Cazzola G, Conforti M, Doro R, Faraguna D, Giglio L, Miano A, Parmelli C, Riggio S.** Is neonatal screening for cystic fibrosis advantageous? The answer of a wide 15 years follow-up study (**Abstract**). 3rd International Conference on Neonatal Screening for Cystic Fibrosis; 1988; Caen, France 1988; 127-42.

**Kommentar:** nicht beschaffbar (Publikation nicht nachweisbar)

**Mathias D.** Gegenwärtiger Stand des Neugeborenen-Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen. [Present status of neonatal screening for inborn errors of metabolism]. Ärztliche Laboratorium 1987; 33 (9): 217-23.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, Castellani C, Southern KW.** A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2009; 8 (1): 71-8.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**McCormick J, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A.** Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet* 2002; 10 (10): 583-90.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME.** Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42 (10): 928-37.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** kein Früherkennungstest

**Merelle ME, Scheffer H, De Jong D, Dankert-Roelse JE.** Extended gene analysis can increase specificity of neonatal screening for cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2006; 95 (11): 1424-8.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Merelle ME, Huisman J, Alderden-van der Vecht A, Taat F, Bezemer D, Griffioen RW, Brinkhorst G, Dankert-Roelse JE.** Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003; 111 (2): 346-50.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Merelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE.** Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J* 2001; 18 (2): 306-15.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Minasian C, McCullagh A, Bush A.** Cystic fibrosis in neonates and infants. *Early Hum Dev* 2005; 81 (12): 997-1004.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Mischler E, Farrell P, Splaingard M, Laxova A, Kosciak R.** Pulmonary epidemiology over 10 years of cystic fibrosis in a screened population. *Pediatr Pulmonol* 1995; (Suppl 12): 285.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Mischler E, Farrell P, Bruns T, Rock M, Tluczek A, Colby H, Brown J, Hassemer D, Laessig R.** Wisconsin experience with newborn screening for cystic fibrosis: No conclusions yet! *Pediatr Pulmonol* 1988; (Suppl 2): 43-4.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Mischler E, Rock M, Farrell P, Bruns T, Palta M, Fost N, Tluczek A, Colby H, Hassemer D, Laessig R.** Wisconsin experience with screening and clinical psychosocial description of patients with false positive screen (**Abstract**). *Pediatr Pulmonol* 1987; (Suppl): 81-3.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Mischler EH, Marcus MS, Sondel SA, Laxova A, Carey P, Langhough R, Farrell PM.** Nutritional assessment of infants with cystic fibrosis diagnosed through screening. *Pediatr Pulmonol* 1991; 7 (Suppl): 56-63.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Mohon RT, Wagener JS, Abman SH, Seltzer WK, Accurso FJ.** Relationship of genotype to early pulmonary function in infants with cystic fibrosis identified through neonatal screening. *J Pediatr* 1993; 122 (4): 550-5.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Mowatt G, Bower DJ, Brebner JA, Cairns JA, Grant AM, McKee L.** When and how to assess fast-changing technologies: a comparative study of medical applications of four generic technologies. *Health Technol Assess* 1997; 1 (14): i-149.

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Munck A, Sahler C, Briard ML, Vidailhet M, Farriaux JP.** Le programme français de dépistage néonatal systématique dans la mucoviscidose: Résultats et interrogations sur un million de tests. [The French program of systematic neonatal tracking in cystic fibrosis: Results and interrogations on 1 million tests]. *Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée* 2005; 20 (4): 228-33.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Munck A, Sahler C, Briard M, Vidailhet M, Farriaux JP.** Mucoviscidose: organisation du dépistage néonatal français, premiers résultats enregistrés. [Cystic fibrosis: the French neonatal screening organization, preliminary results]. *Arch Pediatr* 2005; 12 (6): 646-9.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Naehrlich L.** Durchführung und Interpretation des Schweißtests in deutschen Mukoviszidoseambulanz. [Sweat testing practices in German cystic fibrosis centres]. *Klin Padiatr* 2007; 219 (2): 70-3.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Narzi L, Ferraguti G, Stamato A, Narzi F, Valentini SB, Lelli A, Delaroche I, Lucarelli M, Strom R, Quattrucci S.** Does cystic fibrosis neonatal screening detect atypical CF forms? Extended genetic characterization and 4-year clinical follow-up. *Clin Genet* 2007; 72 (1): 39-46.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Nau J-Y.** La mucoviscidose ou les impasses du dépistage néonatal (1). [Cystic fibrosis or the dead-lock in neonatal screening (1)]. *Revue Medicale Suisse* 2007; 3 (110): 1212.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Navarro J, Grosskopf C, Vidailhet M, Briard ML, Farriaux JP.** Programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose: mise en place et résultats préliminaires. [National program for neonatal screening for cystic fibrosis: implementation and preliminary results]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32 (1 Suppl): 1S56-60.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Neff MJ.** CDC releases recommendations for state newborn screening programs for cystic fibrosis. *Am Fam Physician* 2005; 71 (8): 1605-12.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Nennstiel-Ratzel U, Liebl B, Zapf A.** Modellprojekt zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern. *Gesundheitswesen* 2003; 65: 31-5.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Nennstiel-Ratzel U, Lüders A., Blankenstein O., Ceglarek U, et al.** Nationaler Screeningreport 2005 der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening. <http://www.screening-dgns.de/screeningregister-2b.htm>, Zugriff am 12.01.2009.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Newson A.** Should parental refusals of newborn screening be respected? *Camb Q Healthc Ethics* 2006; 15 (2): 135-46.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**NHS Quality Improvement Scotland.** Pregnancy and Newborn Screening. Clinical Standards. Edinburgh: NHS Quality Improvement Scotland, 2005.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**NHS Quality Improvement Scotland.** Routine Examination of the Newborn. Best Practice Statement. Edinburgh: NHS Quality Improvement Scotland, 2004.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review



**Nilson N.** Aktuelle Ergebnisse der multizentrischen IRT/PAP-Studie. Vortrag auf der 14. Tagung der Deutschen Gesellschaft für das Neugeborenen-Screening, Dresden 22.-23. Juni 2007.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine Volltextpublikation

**Norgaard-Pedersen B, Hogdall EV, Arends J, Vuust J.** Screening af nyfødte for cystisk fibrose. En kombineret analyse af immunreaktivt trypsin og delta F508-mutationen--screening uden falsk positive. [Screening of newborn infants for cystic fibrosis. A combined analysis of immunoreactive trypsin and delta F508 mutation--a screening without false positive results]. Ugeskr Laeger 1994; 156 (25): 3757-60.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**O'Halloran ET, Crowley MJ.** Screening for cystic fibrosis. Ir Med J 1982; 75 (12): 480-1.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Ogino S, Flodman P, Wilson RB, Gold B, Grody WW.** Risk calculations for cystic fibrosis in neonatal screening by immunoreactive trypsinogen and CFTR mutation tests. Genet Med 2005; 7 (5): 317-27.

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Orenstein DM, Boat TF, Stern RC, Tucker AS, Charnock EL, Matthews LW, Doershuk CF.** The effect of early diagnosis and treatment in cystic fibrosis: a seven-year study of 16 sibling pairs. Am J Dis Child 1977; 131 (9): 973-5.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Padoan R, Corbetta C, Bassotti A, Seia M.** Identification of the 5T-12TG allele of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in hypertrypsinemic newborns. Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics 2006; 95 (7): 871-3.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Padoan R, Genoni S, Moretti E, Seia M, Giunta A, Corbetta C.** Genetic and clinical features of false-negative infants in a neonatal screening programme for cystic fibrosis. Acta Paediatr 2002; 91 (1): 82-7.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Padoan R, Bassotti A, Seia M, Corbetta C.** Negative sweat test in hypertrypsinemic infants with cystic fibrosis carrying rare CFTR mutations. Eur J Pediatr 2002; 161 (4): 212-5.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Palomaki GE, Bradley LA, Richards CS, Haddow JE.** Analytic validity of cystic fibrosis testing: a preliminary estimate. Genet Med 2003; 5 (1): 15-20.

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Parad RB, Comeau AM.** Diagnostic dilemmas resulting from the immunoreactive trypsinogen/DNA cystic fibrosis newborn screening algorithm. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S78-S82.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Parad RB, Comeau AM, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Martin T, O'Sullivan BP.** Sweat testing infants detected by cystic fibrosis newborn screening. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S69-S72.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Parad RB, Comeau AM.** Newborn screening for cystic fibrosis. Pediatr Ann 2003; 32 (8): 528-35.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Parad RB, Comeau AM.** A logistic regression (LR) model for estimating the risk of each cystic fibrosis (CF) newborn screen positive infant being a true positive (TP) based on IRT/DNA testing performed in the Massachusetts of newborn screening (CFNBS) algorithm. *Pediatr Res* 2001; 49 (4 Part 2): 186A.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Parad RB, Comeau AM.** Need for Sweat Test Confirmation in CF Newborn Screening that includes genotyping (IRT/DNA): Experience with F508C and IVS8 5T/7T/9T in the Massachusetts CF Newborn Screening Program. *Am J Hum Genet* 1999; 65 (4): A57.

**Kommentar:** nicht beschaffbar (Publikation nicht nachweisbar)

**Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM.** Implications of carrier identification in newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88 (6): F467-F471.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Parsons EP, Bradley DM.** Psychosocial issues in newborn screening for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4 (4): 285-92.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Pauli C.** Zystische fibrose: Neugeborenencreening ist kosteneffektiv. [Newborn screening for cystic fibrosis is cost-effective]. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2007; 12 (5).

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Pederzini F, D'Orazio C, Tamiazzo G, Faraguna D, Giglio L, Mastella G.** Growth evaluation at one year of life in infants with cystic fibrosis diagnosed by neonatal screening. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1991; 7: 64-8.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Pederzini F, Faraguna D, Giglio L, Pedrotti D, Perobelli L, Mastella G.** Development of a screening system for cystic fibrosis: meconium or blood spot trypsin assay or both? *Acta Paediatr Scand* 1990; 79 (10): 935-42.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Pivetta OH, Fritsches CP, Di B, I.** Newborn screening test of cystic fibrosis in the Deutsche Hospital. *Prensa Med Argent* 1994; 81 (5): 405-8.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Pollitt RJ.** Newborn screening for cystic fibrosis: science, legislation, and human values. *J Inher Metab Dis* 2003; 26 (8): 725-7.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, Wohl ME, Konstan MW.** A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001; 139 (6): 813-20.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** kein Früherkennungstest

**Ranieri E, Ryall RG, Morris CP, Nelson PV, Carey WF, Pollard AC, Robertson EF.** Neonatal screening strategy for cystic fibrosis using immunoreactive trypsinogen and direct gene analysis. *BMJ* 1991; 302 (6787): 1237-40.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Ratjen F, Paul K, van KS, Breitenstein S, Rietschel E, Nikolaizik W.** DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39 (1): 1-4.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** kein Früherkennungstest

**Ratjen F, Döring G.** Cystic fibrosis. Lancet 2003; 361: 681-89.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Ravine D, Francis RI, Danks DM.** Non-specific elevation of immunoreactive trypsinogen in sick infants. Eur J Pediatr 1993; 152 (4): 348-9.

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Reardon M.C, Hammond K, Accurso FJ, McCabe ERB, Cotton EK, Bowman CM.** Nutritional and pulmonary abnormalities at the time of diagnosis of cystic fibrosis in infants identified by neo natal screening. Pediatr Res 1984; 18 (4 PART 2): 402A.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Reardon M.C., Hammond KB, Accurso FJ, Fisher CD, McCabe ER, Cotton EK, Bowman CM.** Nutritional deficits exist before 2 months of age in some infants with cystic fibrosis identified by screening test. J Pediatr 1984; 105 (2): 271-4.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Regalado ES, Langfelder-Schwind E, Corwin AD, Pass KA.** Perinatal transfer of genetic information: developing an algorithm for reporting cystic fibrosis prenatal test results to the newborn screening program. Genetics in Medicine 2008; 10 (11): 305-10.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS.** The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. Chest 2007; 132 (1): 231-7.

**Kommentar:** kein Früherkennungstest

**Roberts G, Stanfield M, Black A, Redmond A.** Screening for cystic fibrosis: a four year regional experience. Arch Dis Child 1988; 63 (12): 1438-43.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Roberts T, Schwarz MJ, Kerr-Liddell R, Hinks JL, Super M.** Cascade carrier-testing in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev 2003; 4 (4): 293-8.

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Rock MJ.** Newborn screening for cystic fibrosis. Clin Chest Med 2007; 28 (2): 297-305.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Rock MJ, Hoffman G, Laessig RH, Kopish GJ, Litsheim TJ, Farrell PM.** Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine-year experience with routine trypsinogen/DNA testing. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S73-S77.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, Wei LJ, Bruns WT, Hassemer DJ, Laessig RH.** Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. Pediatrics 1990; 85 (6): 1001-7.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, Bruns WT, Hassemer DJ, Laessig RH.** Immunoreactive trypsinogen screening for cystic fibrosis: characterization of infants with a false-positive screening test. Pediatr Pulmonol 1989; 6 (1): 42-8.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Rogowski W.** Genetic screening by DNA technology: a systematic review of health economic evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22 (3): 327-37.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Rosenberg MA, Farrell PM.** Assessing the cost of cystic fibrosis diagnosis and treatment. *J Pediatr* 2005; 147 (Suppl 3): S101-S105.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Rosenfeld M.** Overview of published evidence on outcomes with early diagnosis from large US observational studies. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S11-S14.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Ross LF.** Predictive genetic testing for conditions that present in childhood. *Kennedy Inst Ethics J* 2002; 12 (3): 225-44.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Roussey M, Deneuve E, Munck A.** Le dépistage néonatal de la mucoviscidose en France et dans le monde. Organisation, bénéfices, difficultés. État des lieux en 2007. [Neonatal screening of cystic fibrosis in France and in the world]. Organization, advantages and difficulties. 2007 Update. *Journal de Pédiatrie et de Puericulture* 2007; 20 (5): 185-94.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Roussey M, Le BA, Scotet V, Audrezet MP, Blayau M, Dagherne M, David V, Deneuve E, Ginies JL, Laurans M, Moisan-Petit V, Rault G, Vigneron P, Ferec C.** Neonatal screening of cystic fibrosis: diagnostic problems with CFTR mild mutations. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (4): 613.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Roussey M, Le BA, Audrezet MP, Blayau M, Dagherne M, Deneuve E, Ferec C, Journel H, Moisan-Petit V, Rault G, Scotet V, Storni V, Vigneron P.** Dépistage néonatal de la mucoviscidose: problèmes diagnostiques et aspects éthiques des formes frontalières. [Neonatal screening of cystic fibrosis: diagnostic and ethical problems with mild mutations]. *Arch Pediatr* 2005; 12 (6): 650-3.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Royal College of Paediatrics and Child Health.** Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. London: Royal College of Paediatrics and Child Health, 2003.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Rubin BK, Karlson KH, Jr., Briggs S.** Cystic fibrosis: Update on diagnosis and therapy 2005. *Therapeutic Research* 2005; 26 (7): 1476-83.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Ryall RG, Gjerde EM, Gerace RL, Ranieri E.** Modifying an enzyme immunoassay of immunoreactive trypsinogen to use time-resolved fluorescence. *Clin Chem* 1993; 39 (2): 224-8.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Rylatt DB, Elliott JE, Bowling FG, Blake AS, Cottis LE, Bunch RJ, Watson ARA, Bundesen PG.** A neonatal screening test for cystic fibrosis utilizing monoclonal antibodies. *ICSU short reports* 1986; 126-7.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Ryley HC, Desai M, Weller P, Doull I.** Clinical status of screened and unscreened CF children at age 10 years (Abstract). In: 24th European Cystic Fibrosis Conference; 2001 June 6-9; Vienna (Austria), 2001. 20.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Ryley HC.** Neonatal screening for cystic fibrosis. *Pediatr Padol* 1994; 29 (2): 25-30.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Ryley HC, Goodchild MC, Dodge JA.** Screening for cystic fibrosis. *Br Med Bull* 1992; 48 (4): 805-22.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Ryley HC, Deam SM, Goodchild M, Weller P, Bradley D, Carter RA.** Screening for Cystic Fibrosis in Wales and West midlands UK. 1. Neonatal Detection. *Scandinavian Journal of Gastroenterology Supplement* 1988; 23 (143): 178.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Saadallah AA, Rashed MS.** Newborn screening: Experiences in the Middle East and North Africa. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (4): 482-9.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Sander J, Niehaus C.** Mukoviszidose-Screening durch Bestimmung des immunreaktiven Trypsins. [Mucoviscidosis screening by determination of immunoreactive trypsin]. *Klin Padiatr* 1984; 196 (4): 224-7.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Sander J, Niehaus C.** Radio-Immuno-Assay auf Trypsinogen für ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose. [Radio-immuno-assay for trypsin in newborn-screening for cystic fibrosis]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1982; 130 (11): 843-5.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Sanguolo F, Maceratesi P, Mesoraca A, Botta A, Cavicchini A, Novelli G, Dallapiccola B.** Simultaneous detection of delta F508, G542X, N1303K, G551D, and 1717-1G-->A cystic fibrosis alleles by a multiplex DNA enzyme immunoassay. *Int J Clin Lab Res* 1995; 25 (3): 142-5.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosario NA.** Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. [Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation]. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81 (3): 240-4.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Sarles J, Barthelémy S, Ferec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, Toutain A, Berthelot J, Maurin N, Codet JP, Berthezene P, Dagorn JC.** Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80 (2): F118-F122.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Sawyer SM, Glazner JA.** What follows newborn screening? An evaluation of a residential education program for parents of infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *Pediatrics* 2004; 114 (2): 411-6.

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Schaedel C, Hjelte L, de M, I, Johannesson M, Kollberg H, Kornfalt R, Holmberg L.** Three common CFTR mutations should be included in a neonatal screening programme for cystic fibrosis in Sweden. *Clin Genet* 1999; 56 (4): 318-22.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Schoos R, Verloes A, Bourguignon JP, Koulischer L.** Les programmes de dépistage systématique en néonatalogie. Aspects pharmaco-économiques. [Programs of systematic screening in neonatology: pharmaco-economic aspects (Structured abstract)]. Rev Med Liege 1998; 53 (5): 311-5.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Scotet V, Assael BM, Dugueperoux I, Tamanini A, Audrezet MP, Ferec C, Castellani C.** Time trends in birth incidence of cystic fibrosis in two European areas: data from newborn screening programs. J Pediatr 2008; 152 (1): 25-32.

**Kommentar:** Zweitveröffentlichung (z.B. in anderer Sprache)

**Scotet V, Audrezet MP, Roussey M, Rault G, Dirou-Prigent A, Journal H, Moisan-Petit V, Storni V, Ferec C.** Immunoreactive trypsin/DNA newborn screening for cystic fibrosis: should the R117H variant be included in CFTR mutation panels? Pediatrics 2006; 118 (5): e1523-e1529.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Scotet V, Audrezet MP, Roussey M, Rault G, Blayau M, de Braekeleer, Ferec C.** Impact of public health strategies on the birth prevalence of cystic fibrosis in Brittany, France. Hum Genet 2003; 113 (3): 280-5.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Scotet V, de Braekeleer, Audrezet MP, Quere I, Mercier B, Dugueperoux I, Andrieux J, Blayau M, Ferec C.** Bayesian risk of cystic fibrosis in fetuses with echogenic bowel reported from a eight-year experience of prenatal screening performed in Brittany (France), where the disease is frequent. Eur J Hum Genet 2001; 9 (Supplement 1): 0651.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Scotet V, de Braekeleer, Audrezet MP, Lode L, Verlingue C, Quere I, Mercier B, Dugueperoux I, Codet JP, Moineau MP, Parent P, Ferec C.** Prevalence of CFTR mutations in hypertrypsinaemia detected through neonatal screening for cystic fibrosis. Clin Genet 2001; 59 (1): 42-7.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Scotet V, Verlingue C, Audrézet M-P, Codet J-P, Moineau M-P, Catheline M, Parent P, Roussey M, de Braekeleer, Férec C.** Apport de la biologie moléculaire au dépistage néonatal de la mucoviscidose. [Implications of the use of molecular biology in neonatal screening for cystic fibrosis]. Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée 2000; 15 (1): 7-13.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Scotet V, de Braekeleer M, Roussey M, Rault G, Parent P, Dagorne M, Journal H, Lemoigne A, Codet JP, Catheline M, David V, Chaventre A, Dugueperoux I, Verlingue C, Quere I, Mercier B, Audrezet MP, Ferec C.** Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France: assessment of 10 years' experience and impact on prenatal diagnosis. Lancet 2000; 356 (9232): 789-94.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Scotet V, De Braekeleer M., Roussey M, Rault G, Parent P, Dagorn M, Journal H, Lemoigne A, Codet JP, Catheline M, David V, Chaventre A, Verlingue C, Quere I, Mercier B, Audrezet MP, Ferec C.** Impact of neonatal screening and prenatal diagnosis for cystic fibrosis in Brittany, France. Am J Hum Genet 1999; 65 (4): A408.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Seashore MR, Seashore CJ.** Newborn screening and the pediatric practitioner. Semin Perinatol 2005; 29 (3 SPEC. ISS.): 182-8.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Seltzer WK, Accurso F, Fall MZ, VanRiper AJ, Descartes M, Huang Y, McCabe ER.** Screening for cystic fibrosis: feasibility of molecular genetic analysis of dried blood specimens. *Biochem Med Metab Biol* 1991; 46 (1): 105-9.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Sermet-Gaudelus I, Roussel D, Bui S, Deneuille E, Huet F, Reix P, Bellon G, Lenoir G, Edelman A.** The CF-CIRC study: a French collaborative study to assess the accuracy of cystic fibrosis diagnosis in neonatal screening. *BMC Pediatr* 2006; 6: 25.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Shah U, Moatter T.** Screening for cystic fibrosis: the importance of using the correct tools. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006; 18 (1): 7-10.

**Kommentar:** ein Früherkennungstest

**Shalev H, Weizman Z.** [Screening tests for cystic fibrosis in the neonate]. *Harefuah* 1992; 122 (8): 508-11.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Shannon N, Evans S, Pollitt R, Quarrell OWJ.** Follow up of Delta F508 carriers detected as a result of neonatal cystic fibrosis screening in the Trent Region. *J Med Genet* 1997; 34 (SUPPL. 1): S62.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Sharrard M, Pollitt R.** Metabolic screening in children: newborn screening for metabolic diseases past, present and future. *Paediatrics and Child Health* 2007; 17 (7): 273-8.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Shepherd S, Lindsay H, Mavrogiannis L, Shapiro L, Brownlee K, Chu C, Cockburn D, Charlton R.** Implementation of the national CF newborn screening programme - the Leeds experience one year on. *J Med Genet* 2007; 44 (Suppl. 1): S96.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Shrimpton AE.** Molecular diagnosis of cystic fibrosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2002; 2 (3): 240-56.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Shwachman H, Redmond A, Khaw KT.** Studies in cystic fibrosis. Report of 130 patients diagnosed under 3 months of age over a 20-year period. *Pediatrics* 1970; 46 (3): 335-43.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Siegler M, Amiel S, Lantos J.** Scientific and ethical consequences of disease prediction. *Diabetologia* 1992; 35 (Suppl. 2): S60-S68.

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Simpson N, Anderson R, Sassi F, Pitman A, Lewis P, Tu K, Lannin H.** The cost-effectiveness of neonatal screening for Cystic Fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2004; 3: 1-11.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** Dublette zu Simpson 2005

**Simpson N, Anderson R, Sassi F, Pitman A, Lewis P, Tu K, Lannin H.** The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2005; 3: 8

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Sims EJ, Mugford M, Clark A.** Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study (vol 369, pg 1187, 2007). Lancet (North American Edition) 2007; 370 (9581): 28.

**Kommentar:** Dublette zu Sims 2007: Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study.

**Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, Mehta A.** Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. Lancet 2007; 369 (9568): 1187-95.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, Mehta A.** Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study (Provisional record). Lancet 2007; 369 (9568): 1187-95.

**Kommentar:** Dublette zu Sims 2007: Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study.

**Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, Robberecht E, Doring G.** Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros 2002; 1 (2): 51-75.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Sloan LEG.** Screening for cystic fibrosis. Policy statement from the Australian College of Paediatrics. Aust Paediatr J 1986; 22 (4).

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Smith MJ.** An evaluation of population screening for carriers of cystic fibrosis. J Public Health Med 1992; 14 (3): 257-63.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Smyth RL.** Diagnosis and management of cystic fibrosis. Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition 2005; 90 (1): ep1-ep6.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Soini E, Kojola H.** Time-resolved fluorometer for lanthanide chelates--a new generation of nonisotopic immunoassays. Clin Chem 1983; 29 (1): 65-8.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Solyom E, Szabo L, Somogyi C.** Egyszeru szekletlipid retegekromatografias szuroteszt hasznalhatosaga malabszorpcios betegeken. [The value of a simple screening test using thin layer chromatography for the analysis of fecal lipids in patients with malabsorption]. Orv Hetil 1988; 129 (18): 937-40.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Sontag MK, Hammond KB, Zielenski J, Wagener JS, Accurso FJ.** Two-tiered immunoreactive trypsinogen-based newborn screening for cystic fibrosis in Colorado: screening efficacy and diagnostic outcomes. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S83-S88.

**Stellungnahme** Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. (BVDH)

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, nkert-Roelse J, Castellani C.** A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros 2007; 6 (1): 57-65.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review



**Southern KW.** Newborn screening for cystic fibrosis: the practical implications. J R Soc Med 2004; 97 (Suppl 44): 57-9.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Sovik O.** Metabolic disease: Screening of newborns. Tidsskr Nor Laegeforen 1995; 115 (5): 582-3.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Spence WC, Paulus-Thomas J, Orenstein DM, Naylor EW.** Neonatal screening for cystic fibrosis: addition of molecular diagnostics to increase specificity. Biochem Med Metab Biol 1993; 49 (2): 200-11.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Spence WC, Paulus-Thomas J, Lisanti J, Naylor EW.** Confirmation of cystic fibrosis in an newborn screening program by molecular analysis of DNA from dried filter paper blood specimens. Am J Hum Genet 1991; 49 (4 SUPPL): 205.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Steinraths M, Vallance HD, Davidson AG.** Delays in diagnosing cystic fibrosis: can we find ways to diagnose it earlier? Can Fam Physician 2008; 54 (6): 877-83.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Stern M, Sens S, Wiedemann B, Busse O, Damm G, Wetzlaff P.** Qualitätssicherung Mukoviszidose. Zentrum für Qualität und Management 2007.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Stevenson J.** Screening for cystic fibrosis: Patients don't want it. Br Med J 1993; 307 (6898): 262-3.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Stoekler-Ipsiroglu S, Muehl A, Moeslinger D, Eichler I.** Newborn screening in Austria. Paediatric and Paedologie 1999; 0 (1): 10-4.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Stone DH, Stewart S.** Screening and the new genetics; a public health perspective on the ethical debate. J Public Health Med 1996; 18 (1): 3-5.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Stopsack M, Näke A, Hübner A, Gahr M, Ceglarek U, Thiery J, Bührdel P, Pfäffle R, Kiess W.** Sächsisches Neugeborenen Screening - Ergebnisse 2002-2004. Ärzteblatt Sachsen 2006; 1: 15-20.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Stopsack M, Hammermann J.** Improved cut off combination for IRT and PAP in Newborn Screening for Cystic Fibrosis. Clin Biochem 2011; 44 (N7,SI): 545.

**Kommentar:** aktuellere Publikation verfügbar (Abschnitt 8.5.4)

**Super M.** Cystic fibrosis newborn screening and detection of carriers. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003; 88 (6): F448-F449.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Super M, Abbott J.** Genetic advances in cystic fibrosis: to screen, to treat or both? Disabil Rehabil 1998; 20 (6-7): 202-8.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Taccetti G, Festini F, Campana S, Ravenni N, de Martino M.** Neonatal screening for cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *J Pediatr* 2004; 145 (3): 421.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Taccetti G, Festini F, Braccini G, Campana S, de Martino M.** Sweat testing in newborns positive to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89 (5): F463-F464.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Tarini BA, Burke W, Scott CR, Wilfond BS.** Waiving informed consent in newborn screening research: Balancing social value and respect. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics* 2008; 148 (1): 23-30.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Taruscio D, D'Agnolo G.** Malattie genetiche: recenti acquisizioni scientifiche e problemi sanitari ed etici. [Genetic diseases: recent scientific findings and health and ethical problems]. *Ann Ist Super Sanita* 1999; 35 (2): 165-75.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Taussig LM, Boat TF, Dayton D.** Neonatal screening for cystic fibrosis: Position paper. *Pediatrics* 1983; 72 (5): 741-5.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Taylor HA, Wilfond BS.** Ethical issues in newborn screening research: lessons from the Wisconsin cystic fibrosis trial. *J Pediatr* 2004; 145 (3): 292-6.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**te Meerman GJ, Dankert-Roelse JE.** Pros and cons of neonatal screening for cystic fibrosis. *Adv Exp Med Biol* 1991; 290 83-92.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Telleria Orriols JJ, Alonso Ramos MJ, Garrote Adrados JA, Fernandez C, I, Blanco QA.** Cribado neonatal de fibrosis quística. [Neonatal screening for cystic fibrosis]. *An Esp Pediatr* 2002; 57 (1): 60-5.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Therrell BL, Adams J.** Newborn screening in North America. *J Inher Metab Dis* 2007; 30 (4): 447-65.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Therrell BL, Lloyd-Puryear MA, Mann MY.** Understanding newborn screening system issues with emphasis on cystic fibrosis screening. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S6-10.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Tiddens H.** Quality improvement in your CF centre: taking care of care. ECFS 2008 Prague 13 June 2008. Oral presentation.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** keine Volltextpublikation

**Tizzano EF, Buchwald M.** Cystic fibrosis: Beyond the gene to therapy. *J Pediatr* 1992; 120 (3): 337-49.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Tjesic-Drinkovic D, Grizelj R, Tjesic-Drinkovic D, Kelecic J, Gagro A, Vranes J, Sertic J.** Znacenje novorocrossed d signenackog probira na cisticnu fibrozu. [Significance of neonatal screening for cystic fibrosis]. *Gynaecologia et Perinatologia* 2006; 15 (1): 37-43.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Tluczek A, Mischler EH, Farrell PM, Fost N, Peterson NM, Carey P, Bruns WT, McCarthy C.** Parents' knowledge of neonatal screening and response to false-positive cystic fibrosis testing. *Journal of Developmental and Behavioural Pediatrics* 1992; 13 (3): 181-6.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Tluczek A, Mischler EH, Bowers B, Peterson NM, Morris ME, Farrell PM.** Psychological impact of false-positive results when screening for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1991; (Suppl 7): 29-37.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Travert G, Laroche D, Deschrevel G, Duhamel JF.** Depistage neonatal de la mucoviscidose: l'experience de l'equipe de CAEN. [Neonatal screening for cystic fibrosis in Normandy (France)]. *Immuno-Analyse et Biologie Specialisee* 1992; (33): 87-93.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Travert G, Duhamel JF.** Depistage neonatal systematique de la mucoviscidose par dosage de la trypsine immunoreactive sanguine. Bilan de 80 000 tests. [Systematic neonatal screening for mucoviscidosis using an immunoreactive trypsin blood assay. Evaluation of 80,000 tests]. *Arch Fr Pediatr* 1983; 40 (4): 295-8.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Travert G.** Analysis of worldwide experience of neonatal screening for cystic fibrosis by measurement of blood immunoreactive trypsin. In: **Travert G (Ed.)** Mucoviscidose: depistage neonatal et prise en charge precoce. Caen: CHRU de Caen, S. 1-23.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine Volltextpublikation

**Uhlemann M, Hein J, Blau HJ.** Semiquantitativer immunologischer Albuminnachweis und Laktaseaktivitätsbestimmung im Mekonium. Screening für zystische Fibrose. [Semiquantitative immunologic albumin demonstration and demonstration of lactase activity in meconium screening for cystic fibrosis]. *Kinderarztl Prax* 1982; 50 (1): 20-5.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**UK Newborn Screening Programme Centre.** Introducing newborn blood spot screening. <http://www.newbornscreening-bloodspot.org.uk/>, Zugriff am 19.06.2008. London: UK Newborn Screening Programme Centre.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Vailly J.** Depister les nouveau-nes: evolutions, debats et consensus. [Neonatal screening: trends, debates and consensus]. *Med Sci* 2007; 23 (3): 323-6.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Vailly J.** Genetic screening as a technique of government: the case of neonatal screening for cystic fibrosis in France. *Soc Sci Med* 2006; 63 (12): 3092-101.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**van den Akker van Marle ME, Dankert HM, Verkerk PH, Dankert Roelse JE.** Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics* 2006; 118 (3): 896-905.

**Stellungnahme** Roche Pharma AG

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**van der Giessen LJ, de Jongste JC, Gosselink R, Hop WC, Tiddens HA.** RhdNase before airway clearance therapy improves airway patency in children with CF. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42 (7): 624-30.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** kein Früherkennungstest

**van Egmond AW, Kosorok MR, Kosciak R, Laxova A, Farrell PM.** Effect of linoleic acid intake on growth of infants with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63 (5): 746-52.

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Verlingue C, Mercier B, Lecoq I, Audrezet MP, Laroche D, Travert G, Ferec C.** Retrospective study of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in Guthrie cards from a large cohort of neonatal screening for cystic fibrosis. *Hum Genet* 1994; 93 (4): 429-34.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**von Schnakenburg K, Zoubek A.** Neue Screening-Richtlinien. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150: 1424-40.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wagener JS, Sontag MK, Sagel SD, Accurso FJ.** Update on newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10 (6): 500-4.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wagener JS, Farrell PM, Corey M.** A debate on why my state (province) should or should not conduct newborn screening for cystic fibrosis (14th Annual North American Cystic Fibrosis Conference). *Pediatr Pulmonol* 2001; 32 (5): 385-96.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wallace J, Stein Q.** Newborn screening for cystic fibrosis. *S D Med* 2006; 59 (10): 429-31.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wang X, Myers A, Saiki RK, Cutting GR.** Development and evaluation of a PCR-based, line probe assay for the detection of 58 alleles in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Clin Chem* 2002; 48 (7): 1121-3.

**Kommentar:** Grundlagenforschung

**Warwick WJ.** Prognosis for survival with cystic fibrosis: The effects of early diagnosis and cystic fibrosis center care. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71 (Suppl. 301): 27-31.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Waters DL, Dorney SF, Gaskin KJ, Gruca MA, O'Halloran M, Wilcken B.** Pancreatic function in infants identified as having cystic fibrosis in a neonatal screening program. *N Engl J Med* 1990; 322 (5): 303-8.

**Kommentar:** sonstiges, z.B. andere Krankheit

**Webster D.** Quality performance of newborn screening systems: Strategies for improvement. *J Inher Metab Dis* 2007; 30 (4): 576-84.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Webster D, Lyon I, Wesley A.** Use of fecal chymotrypsin measurements in cystic fibrosis screening In: **Schmidt, BJ (Ed.):** Current trends in infant screening: proceedings of the 7th International Screening Symposium. Elsevier Science, 1989. pp. 301-4.

**Kommentar:** veraltet (z.B. Mekonium-Früherkennungs-Test oder frühe Erprobung eines anderen Testverfahrens)

**Weller P.** Personal communication 2007.

**Kommentar:** nicht beschaffbar (Publikation nicht nachweisbar)

**Weller PH, West JV.** Neonatal screening--should we or shouldn't we? *J R Soc Med* 1991; 84 Suppl 18: 7-9.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wertz DC, Fletcher JC.** International perspectives on voluntary versus mandatory screening and third party access to tests results. In: **Knoppers BM, Laberge CM (Eds.):** Genetic Screening from newborns to DNA typing: proceedings of the Workshop on Genetic Screening. Excerpta Medica, 1990. pp. 243-56.

**Kommentar:** Hintergrundinformation

**Wesley A, Dawson K, Hewitt C, Kerr A.** Clinical features of individuals with cystic fibrosis in New Zealand. N Z Med J 1993; 106 (949): 28-30.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Wesley AW, Smith PA, Elliott RB.** Experience with neonatal screening for cystic fibrosis in New Zealand using measurement of immunoreactive trypsinogen. Aust Paediatr J 1989; 25 (3): 151-5.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**West SE, Zeng L, Lee BL, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, Splaingard MJ, Farrell PM.** Respiratory infections with Pseudomonas aeruginosa in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. JAMA 2002; 287 (22): 2958-67.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** kein Früherkennungstest

**Wheeler PG, Smith R, Dorkin H, Parad RB, Comeau AM, Bianchi DW.** Genetic counseling after implementation of statewide cystic fibrosis newborn screening: Two years' experience in one medical center. Genet Med 2001; 3 (6): 411-5.

**Stellungnahme** Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Wheeler PG, Smith R, Dorkin H, Parad R, Comeau AM, Bianchi DW.** First year experience in genetic follow-up after implementation of cystic fibrosis newborn screening in Massachusetts. Am J Hum Genet 2000; 67 (4 Supplement 2): 242.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Wheeler WB, Colten HR.** Cystic fibrosis: current approach to diagnosis and management. Pediatr Rev 1988; 9 (8): 241-8.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wilcken B.** Newborn screening for cystic fibrosis: techniques and strategies. J Inherit Metab Dis 2007; 30 (4): 537-43.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wilcken B.** Neonatal screening in Australia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999; 30 Suppl 2: 41-2.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wilcken B, Massie RJ, Gaskin K, Gruce M, Van AP, Sherry G, Wiley V.** Cystic fibrosis in patients identified by newborn screening as DELTA-F508 heterozygotes with normal sweat tests. J Inherit Metab Dis 1996; 19 (SUPPL. 1): 96.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Wilcken B.** Newborn screening for cystic fibrosis: Its evolution and a review of the current situation. Screening 1993; 2 (1): 43-62.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wilcken B, Brown AR, Urwin R, Brown DA.** Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay: results in 75,000 newborn infants. J Pediatr 1983; 102 (3): 383-7.

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Wildhagen MF, ten Kate LP, Habbema JD.** Screening for cystic fibrosis and its evaluation. Br Med Bull 1998; 54 (4): 857-75.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wiley V, Greed L, Francis I, Ranieri E, Thomas A, Pitt J, Fetcher J, Lewis B, McGill J, Wilcken B.** 5 year audit of newborn screening in Australia. J Inherit Metab Dis 2006; 29 (Suppl. 1): 86.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Wiley V, Bayliss U, Wilcken B.** Newborn screening for cystic fibrosis: Evaluation of IRT/DNA protocol for 925 000 babies. J Inherit Metab Dis 2003; 26 (Supplement 2): 15.

**Kommentar:** keine Vollpublikation

**Wilfond B, Rothenberg LS.** Ethical issues in cystic fibrosis newborn screening: from data to public health policy. Curr Opin Pulm Med 2002; 8 (6): 529-34.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wilfond BS, Parad RB, Fost N.** Balancing benefits and risks for cystic fibrosis newborn screening: implications for policy decisions. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S109-S113.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wilfond BS, Gollust SE.** Policy issues for expanding newborn screening programs: the cystic fibrosis newborn screening experience in the United States. J Pediatr 2005; 146 (5): 668-74.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wilfond BS.** Screening policy for cystic fibrosis: the role of evidence. Hastings Cent Rep 1995; 25 (3 Suppl): S21-S23.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Wilfond BS, Farrell PM, Laxova A, Mischler E.** Severe hemolytic anemia associated with vitamin E deficiency in infants with cystic fibrosis. Implications for neonatal screening. Clin Pediatr 1994; 33 (1): 2-7.

**Stellungnahme** Ludwig-Maximilian-Universität (LMU München)

**Kommentar:** keine adäquate Vergleichsgruppe/ Testgüte nicht berechenbar

**Young SS, Kharrazi M, Pearl M, Cunningham G.** Cystic fibrosis screening in newborns: results from existing programs. Curr Opin Pulm Med 2001; 7 (6): 427-33.

**Kommentar:** keine eigenen Daten, kein systematischer Review

**Young SS, Kharrazi M, Pearl M, Cunningham G.** Cystic fibrosis screening in newborns: results from existing programs (Brief record). Curr Opin Pulm Med 2001; 7 (6): 427-33.

**Kommentar:** Dublette zu Young 2001: Cystic fibrosis screening in newborns: results from existing programs.

### 13. Anhang A: Recherchestrategie

In folgenden **Datenbanken** wurde systematisch recherchiert. Sofern Datenbanken eine tabellarische Übersicht der Recherchestrategie erlauben, ist diese unten aufgeführt.

CCMed

Biosis

The Cochrane Library (einschließlich NHS-CRD-Datenbanken)

Experta Medica Database (EMBASE)

Medline

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA)

Guidelines International Network (GIN)

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

National Guidelines Clearinghouse (NGC)

TRIP Database (Turning Research into Practice)

#### Sonstige Informationsquellen

Cystic Fibrosis Trials Register (Cystic Fibrosis & Genetic Disorders Group), Zugriff am 20.03.2009

einzelne Mitgliederorganisationen INAHTA (46 Institutionen, Stand 2009)

#### Indikationsspezifische Recherche

Datenbank: The Cochrane Library

Recherchezeitraum: 1980-2008

Datum der Recherche: 13.03.2008

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	MeSH descriptor <b>Cystic fibrosis</b> exploded all trees	828
#2	mucoviscidosis OR "cystic fibrosis"	2306
#3	#1 OR #2	2306
#4	MeSH descriptor <b>Neonatal Screening</b> exploded all trees	194
#5	MeSH descriptor <b>Mass Screening</b> exploded all trees	3650
#6	(screening):ti	3941
#7	#4 OR #5 OR #6	5319
#8	#7 AND #3	110
#9	#10 from 1980 to 2008	110

Abteilung Fachberatung Medizin

Die Dokumente verteilen sich wie folgt auf die Teildatenbanken:

Cochrane Reviews	[5]
Other Reviews	[2]
Clinical Trials	[68]
Economic Evaluations	[1]

Datenbank: Medline (PubMed)  
 Recherchezeitraum: 1980-2008  
 Datum der Recherche: 13.03.2008

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"cystic fibrosis"[MeSH Terms]	22214
#2	<b>mucoviscidosis OR cystic fibrosis</b>	28677
#3	#1 OR #2	28677
#4	"neonatal screening"[MeSH Terms]	4238
#5	"mass screening"[MeSH Terms]	85329
#6	<b>screening</b> [Title]	67184
#7	#4 OR #5 OR #6	119021
#8	#7 AND #3	1494
#9	#8 Limits: Publication Date from 1980 to 2008, Humans	1332

Datenbank: CCMed, Embase, Biosis, Medline (DIMDI)  
 Recherchezeitraum: 1980 - 2008  
 Datum der Recherche: 13.03.2008

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	CC00, ME60, EM74, BA70, EA08	47790478
#2	"cystic fibrosis"/ (CT)	53354
#3	<b>mucoviscidosis OR cystic fibrosis</b>	80438
#4	2 OR 3	80438
#5	"neonatal screenings"; "neonatal screening diagnosis"; "neonatal screening"/ (CT) OR "mass screenings"; "mass screening"/ (CT D) OR "mass screening, newborn"; "mass screenings"; "mass screening"/ (UT; IT; SH)	146984
#6	Tl= <b>screening</b>	181968
#7	5 OR 6	274915
#8	4 AND 7	3680
#9	8 AND pps=Mensch	3384
#10	9AND PY=1980 to 2008	3152
#11	Check duplicates: unique in s=10	2184
#12	s=11 NOT base=ME60	842



## Update-Recherche

Die Suche in der Cochrane Library ergab einen weiteren Treffer. (Datum der Recherche: 12.01.2009)

Datenbank: Medline (PubMed)

Recherchezeitraum: 2008-2009

Datum der Recherche: 15.01.2009

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	"cystic fibrosis"[MeSH Terms]	22260
#2	<b>mucoviscidosis OR cystic fibrosis</b>	29788
#3	#1 OR #2	29788
#4	"neonatal screening"[MeSH Terms]	4652
#5	"mass screening"[MeSH Terms]	91116
#6	<b>screening</b> [Title]	69666
#7	#4 OR #5 OR #6	125007
#8	#7 AND #3	1562
#9	#8 Limits: Publication Date from 2008 to 2009, Humans	61

Datenbank: CCMed, Embase, Biosis, Medline (DIMDI)

Recherchezeitraum: 2008 - 2009

Datum der Recherche: 12.01.2009

Suchschritt	Suchtext	Anzahl gefundener Dokumente
#1	CC00, ME60, EM74, BA70, EA08	49649620
#2	"cystic fibrosis"/ (CT)	55640
#3	<b>mucoviscidosis OR cystic fibrosis</b>	83919
#4	2 OR 3	83919
#5	"neonatal screenings"; "neonatal screening diagnosis"; "neonatal screening"/ (CT) OR "mass screenings"; "mass screening"/ (CT D) OR "mass screening, newborn"; "mass screenings"; "mass screening"/ (UT; IT; SH)	156734
#6	TI= <b>screening</b>	193165
#7	5 OR 6	292621
#8	4 AND 7	3853
#9	8 AND pps=Mensch	3554
#10	9 AND PY=2008 to 2009	200
#11	Check duplicates: unique in s=10	135
#12	s=11 NOT base=ME60	61



3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input checked="" type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich versetzte Kontrollgruppe <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	University of Wisconsin Medical School, Madison, Wisconsin Keine detaillierten Angaben zu möglichen Interessenskonflikten Finanzielle Unterstützung der Studie durch „National Institutes of Health“ und die „Cystic Fibrosis Foundation“
6	Fragestellung Zielsetzung	Ein Neugeborenencreening auf Cystische Fibrose verbessert dauerhaft den Gesundheitszustand der Menschen mit Mukoviszidose und beinhaltet keine erheblichen Risiken.
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	650.341 Kinder im US-Staat Wisconsin, geboren zwischen 15. April 1985 und 30. Juni 1994 von denen eine Filterpapierblutprobe entnommen und an das Labor eingesandt wurde. Dies entspricht 99% der gesamten Geburtskohorte.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Farrell_2001: Power-Berechnung detailliert dargestellt, Ziel: 45 CF-Patienten in der Screeninggruppe ohne MI Power 80%, $\alpha < 0,05$ für Unterschiede im Ernährungszustand und in der Lungenfunktion Keine näheren Angaben zu klinisch relevanten Unterschieden
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Siehe deskriptive Statistik
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Siehe auch deskriptive Statistik Die Gruppen waren für alle relevanten Parameter vergleichbar. In der Screeninggruppe sind sowohl der Anteil Homozygoter $\Delta F508$ als auch der Anteil Pankreasinsuffizienter Kinder höher. Nach Adjustierung für multiples Testen sind diese Unterschiede allerdings nicht signifikant. Die Auswertungen der analytischen Statistik wurden für diese Faktoren adjustiert.
<b>Intervention</b>		
11	Screeningprozedur	15 April 1985 (nach 6-monatiger Vorphase) bis Juni 1991: IRT-Test (Grenzwert $IRT \geq 180$ ng/ml) – Schweißtest (Grenzwert $\geq 60$ mEq/L, negativ $< 40$ mEq/l, dazwischen Wiederholung des Testes) Juli 1991 bis Juni 1994 IRT-Test (Grenzwert $\geq 110$ ng/ml) – DNA- Analyse für $\Delta F508$ -Schweißtest wie oben (Die Hälfte der Patienten dieser Population sind homozygot für

		<p><b>ΔF508, daher DNA-Analyse auf diese Mutation)</b></p> <p>Der Schweißtest wurde, vermittelt durch den betreuenden Kinderarzt, im Alter von 4 bis 6 Wochen am Madison oder Milwaukee CF-Zentrum durchgeführt.</p> <p>Sensitivität und Spezifität siehe Gregg_1997_id_91</p> <p>Mukoviszidose wurde diagnostiziert bei einem Schweißtest <math>\geq 60</math> mEq/l oder bei einem wiederholten Schweißtest im Bereich zwischen 40 und 60 mEq/l.</p>
12	Vergleichsintervention	<p>Durchführung des IRT-Tests oder IRT/DNA-Tests wie oben, aber keine Berechnung des abschließenden Wertes, und keine Benachrichtigung der Eltern oder des Kinderarztes</p> <p>Mukoviszidose wurde anhand einer positiven Familiengeschichte oder anhand folgender Symptome diagnostiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mekoniumileus (MI)</li> <li>• Unterernährung</li> <li>• Elektrolytmangel</li> <li>• Typische Erkrankungen der Atemwege</li> </ul> <p>Die Testwerte wurden entblindet und den Eltern mitgeteilt, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Eltern sie nachfragten (159 Fälle, alle ohne CF-Befund)</li> <li>• CF auf klinischem Weg diagnostiziert wurde</li> <li>• das Kind 4 Jahre alt wurde (4 Jahre war das Durchschnittsalter bei Diagnose zu Beginn der Studie)</li> </ul> <p>Kinderärzte wurden regelmäßig kontaktiert und nach nicht-gemeldeten CF-Fällen befragt, die Sterbestatistik wurde nach CF-relevanten Todesfällen durchsucht.</p> <p>Nach Diagnose wurden die Kinder der Kontrollgruppe in den beiden Studienzentren genauso behandelt wie die Kinder der Screeninggruppe.</p>
13	Behandlung nach Diagnose	<p>CF-Zentrum Kontakt alle 6 Wochen im ersten Lebensjahr, später alle 3 Monate</p> <p>Bis April 1999 wurden 92% der Termine von den CF-Patienten (beider Gruppen) wahrgenommen.</p> <p>Spezifische <u>systematische Ernährungstherapie</u> nach den individuellen Bedürfnissen der Kindes, Pankreasenzym-Supplementation, Gabe von fettlöslichen Vitaminen und Linolsäure</p> <p>Energie- und Fettaufnahme 120 bis 150% des täglichen alterstypischen Bedarfs</p> <p>Empfehlung zu Predigested-Formula-Säuglings-Ernährung</p> <p>Es erfolgte ein Monitoring von Albumin und Serumelektrolyten, bei Bedarf erfolgte Nahrungsergänzung von Elektrolyten und Eiweiß.</p> <p>Alle 6 Monate Bestimmung des Plasma-Albumins, der Vitamine A und E und essentieller Fettsäuren. Bei Bedarf Supplementati-</p>

		<p>on dieser Stoffe.</p> <p><b><u>Prävention und Behandlung von Atemwegserkrankungen:</u></b>                  Antibiotikabehandlung mit dem Schwerpunkt der oralen Gabe bei unkomplizierten Atemwegsinfektionen, Physiotherapie, Krankenhausaufenthalte bei Erfordernis von intravenöser Gabe von Antibiotika.</p> <p>Neue Therapieoptionen wurden von den Behandlungsteams beider CF-Zentren diskutiert und abgesprochen.</p> <p>Die Fahrkosten zu den Behandlungszentren wurden bei Bedarf übernommen, die Behandlung erforderte keine Zusatzkosten.</p>								
14	Studiendesign	<p>April 1985 Beginn der Randomisierung</p> <p>Juni 1991 Änderung der Screeningstrategie, DNA-Testung</p> <p>Juli 1994 Ende der Randomisierung (50 CF-Patienten ohne MI in der Screening-Gruppe)</p> <p>Oktober 1996 Zwischenauswertung (40 CF-Patienten ohne MI in der Kontrollgruppe, Entblindung der Kontrollgruppen-Test für die Auswerter (11% CF-Patienten diagnostiziert)</p> <p>März 1997 Entblindung der noch nicht diagnostizierten Kontrollen (11%)</p>								
15	Zahl der Zentren	2 CF-Behandlungszentren (Madison und Milwaukee), ein Labor, Follow-up Daten auch in weiteren Krankenhäusern des Landes nachverfolgt.								
16	Randomisierung	Randomisierung anhand der auf den Filterkarten aufgedruckten Nummern, ungerade End-Nummer = Screening/ gerade Endnummer = Kontrollgruppe								
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Nicht beschrieben								
18	Verblindung der Behandlung	<p>Diagnose verblindet</p> <p>Alle Behandler waren verblindet, ihnen wurde suggeriert, alle ihre Patienten kämen aus der Kontrollgruppe (Farrell 2001) (Anmerkung: Die genaue Bedeutung dieses Satzes bleibt unklar, die Durchführbarkeit erscheint bei dem regelmäßigen Austausch zwischen den beiden Zentren kaum möglich)</p>								
19	Beobachtungsdauer	Max 16 Jahre								
	Ergebnisse allgemein	<p>Deskriptive Statistik (Farrell 2001)</p> <p>Insgesamt 650.341 Neugeborene randomisiert (99% aller Lebendgeburten in Wisconsin)</p> <p>Kalkulierte maximale Inzidenz Mukoviszidose: 1:3.962 (95% KI: 3.402-4.611)</p> <p>Fünf falsch negative Kinder in der Screeninggruppe: diagnostiziert mit 6,9; 19; 21; 124; 281 Wochen</p> <table border="1" data-bbox="584 1850 1407 2024"> <thead> <tr> <th></th> <th>Screeninggruppe</th> <th>Kontrollgruppe</th> <th>p-Wert p-Wert adjustiert für multiples Testen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Screeninggruppe	Kontrollgruppe	p-Wert p-Wert adjustiert für multiples Testen				
	Screeninggruppe	Kontrollgruppe	p-Wert p-Wert adjustiert für multiples Testen							

		<b>Patienten gesamt</b>	<b>77 (49%)</b>	<b>81 (51%)</b>	
		<b>Alter bei Di- agnose in Wochen</b>	<b>13 (+/-37) N=56</b>	<b>107 (+/-117) N=48</b>	<b>&lt;0,001</b>
		<b>Mittelwert und Stan- dard- abweichung</b>			
		<b>Anteil weib- lich</b>	<b>31 (40%)</b>	<b>37 (46%)</b>	<b>n.s.</b>
		<b>Diagnose</b>	<b>CF: 75 (97%) Andere: 2</b>	<b>CF: 76 (94%) Andere: 5</b>	<b>n.s.</b>
		<b>Zustimmung der Eltern</b>	<b>70 (91%)</b>	<b>68 (84%)</b>	<b>n.s.</b>
		<b>Genotyp</b>			<b>p=0,03 adjustiert: p=0,164</b>
		<b>Homozygot ΔF508</b>	<b>42 (53%)</b>	<b>35 (43%)</b>	
		<b>Heterozygot ΔF508</b>	<b>33 (43%)</b>	<b>31 (38%)</b>	
		<b>Anderes unbekannt</b>	<b>3 (4%) 0</b>	<b>12 (15%) 3 (4%)</b>	
		<b>Pankreas- Status</b>			<b>p=0,012 adjustiert: p=0,164</b>
		<b>P.insuffizient</b>	<b>61 (79%)</b>	<b>47 (58%)</b>	
		<b>P.suffizient</b>	<b>6 (8%)</b>	<b>17 (21%)</b>	
		<b>unbekannt</b>	<b>10 (13%)</b>	<b>17 (21%)</b>	
		<b>Anzahl der für verschiedene Endpunkte ausgewerteten CF- Kinder</b>			
		<b>Farrell_2001 Körperliche Entwicklung</b>	<b>56</b>	<b>48</b>	
		<b>Farrell 2003 Lungenfunk- tion</b>	<b>56</b>	<b>47</b>	
		<b>Koscik 2004 Geistige Entwicklung</b>	<b>42</b>	<b>47</b>	
		<b>Farrell 2005 Körperliche Entwicklung Lungenfunk- tion</b>	<b>49</b>	<b>31</b>	
		<b>Koscik 2005 Lebensquali-</b>	<b>15</b>	<b>21</b>	

		tät																						
<b>Zielkriterium Lungenfunktion, Atemwegserkrankungen</b>																								
	<b>Quellen</b>	Farrel 2003 und Farrel 2005																						
	<b>Erhebung</b>	<p>Alle Endpunkte werden nach einem festgelegten Protokoll verblindet erhoben. Kontakt zum CF-Zentrum alle 3 Monate</p> <p>Shwachman-Kulczycki clinical score</p> <p>Bakterienkultur des Sputums, entweder als ausgehusteter Schleim oder als Abstrich des Rachens.</p> <p>Langzeit-Radiologie der Brust</p> <p>Lungenfunktionsmessung ab 4 Jahre, Spirometrie alle 6 Monate</p>																						
	<b>Ergebnis</b>	<p>Farrel 2003</p> <p>Ausgewertet alle Kinder ohne MI</p> <p>103 Kinder, davon Screening: 56 Kontrolle: 47</p> <p>Max 16 Jahre bei end of follow-up</p> <p><b>Chest-X-ray scores bei Diagnose :</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Screening</th> <th>Kontrolle</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>WCXR score (Mittelwert + StdAb)</td> <td>4,2+/- 0,5</td> <td>7,2 +/-1,0</td> <td>0,012</td> </tr> <tr> <td>WCXR score Adj.für Alter bei Diagnose</td> <td>4,2+/-0,7</td> <td>7,0+/-0,9</td> <td>0,014</td> </tr> <tr> <td>WCXR score Adj. Für Alter, Genotyp, Pankreasstatus</td> <td>4,3+/-0,7</td> <td>7,2+/-0,9</td> <td>0,013</td> </tr> <tr> <td>BXR score</td> <td>21,7+/-0,3</td> <td>20,6+/-0,4</td> <td>0,022</td> </tr> </tbody> </table> <p>WCXR score= Wisconsin chest X-ray BCXR score= Brasfield chest X-ray</p> <p>Signifikant besserer Zustand der Lunge bei Erstdiagnose CF in der Screeninggruppe, auch nach Adjustierung für Alter, Genotyp und Pankreasstatus bei Diagnose.</p> <p>Langfristige Entwicklung der Chest-X-ray scores (63 Kinder) Daten ab dem 5. Lebensjahr: Multivariates Regressionsmodell I (adjustiert für CF-Zentrum, Geschlecht und Alter)</p> <p>Signifikant schlechtere Werte für die gescreente Gruppe (p=0,017 für WCXR und p=0,041 für BCXR) im Vergleich zur Kontrollgruppe</p> <p>Der signifikante Unterschied verschwindet, wenn zusätzlich für Genotyp, Pankreasstatus und Infektion mit <i>P.aeruginosa</i> in das Modell genommen wird. Der Unterschied geht insbesondere auf die unterschiedliche Häufigkeit einer <i>P. aeruginosa</i>-Infektion</p>				Screening	Kontrolle	p	WCXR score (Mittelwert + StdAb)	4,2+/- 0,5	7,2 +/-1,0	0,012	WCXR score Adj.für Alter bei Diagnose	4,2+/-0,7	7,0+/-0,9	0,014	WCXR score Adj. Für Alter, Genotyp, Pankreasstatus	4,3+/-0,7	7,2+/-0,9	0,013	BXR score	21,7+/-0,3	20,6+/-0,4	0,022
	Screening	Kontrolle	p																					
WCXR score (Mittelwert + StdAb)	4,2+/- 0,5	7,2 +/-1,0	0,012																					
WCXR score Adj.für Alter bei Diagnose	4,2+/-0,7	7,0+/-0,9	0,014																					
WCXR score Adj. Für Alter, Genotyp, Pankreasstatus	4,3+/-0,7	7,2+/-0,9	0,013																					
BXR score	21,7+/-0,3	20,6+/-0,4	0,022																					

		<p>zurück.</p> <p><b><u>P. aeruginosa-Infektion</u></b>  <b>Mittlere Zeit bis zum ersten Nachweis einer Infektion:</b>  <b>Screeninggruppe: 3,01 Jahre, Vergleichsgruppe 6,04; p=0,007)</b>  <b>Die meisten Fälle einer P. aeruginosa-Infektion traten in der gescreenteten Gruppe eines Zentrums auf, das die Kinder in einem kleinen, alten Krankenhaus behandelt, in dem es keine vollständige Trennung zu älteren Patienten gab.</b></p> <p><b><u>Lungenfunktionstests mit 7 Jahren:</u></b>  <b>Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich FEV<sub>1</sub> oder FEV<sub>1</sub>/FVC (44 Kinder) und allen weiteren Lungenfunktionsparametern.</b>  <b>Die Lungenfunktion war zu diesem Zeitpunkt in beiden Gruppen relativ gut, 88% der Screeninggruppe und 75% der Kontrollgruppe lagen im altersentsprechenden Bereich (89% oder mehr des vorhergesagten Wertes)</b></p> <p><b>Farrel 2005</b>  <b>Subgruppe Kinder ohne MI aber mit PI (Screeninggruppe: 38, Kontrollgruppe: 25)</b>  <b>Gleiche Tendenzen wie Gesamtgruppe, aber keine signifikanten Unterschiede (wegen geringerer Power?)</b></p>
<b>Zielkriterium körperliche Entwicklung:</b>		
	<b>Quelle</b>	<p>Farrel_2001_ID_8  Farrel_2005_ID_64</p>
20	<b>Erhebung</b>	<p><b>Parameter der körperlichen Entwicklung:</b>  <b>Größe/Gewicht</b>  <b>Kopfumfang in den ersten 2 Lebensjahren</b></p> <p><b>Pankreasfunktion:</b>  <b>Fett-Absorptions Studie mit 3tägiger Stuhlsammlung (67% der Patienten)</b>  <b>Neue validierte Methode, die die Fettverdauung aus Vitaminen und dem Trypsinogen-Veränderungen im Blut schätzt (33%)</b>  <b>Nahrungsaufnahme über 3 Tage wurde alle 6 Monate von den Eltern berichtet.</b></p>
22	<b>Ergebnisse</b>	<p><b>Patienten mit MI und Schweißtestwerten im Grenzbereich wurden separat ausgewertet.</b>  <b>Über die ersten 13 Lebensjahre unterschieden sich die Kinder in der Screeninggruppe signifikant hinsichtlich ihrer Wachstumsparameter von den Kindern der Kontrollgruppe.</b>  <b>Generalized Estimating Equation (GEE)- Analyse für wiederholte Messungen</b></p>



		<p>Adjustiert für Alter, Geschlecht, Zentrum, Genotyp, Pankreasstatus, Alter bei Diagnose und Interaktionen des Geschlechts mit dem Alter.</p> <p>GEE-Analyse:  Gewicht (z-score): p=0,06  Größe: p=0,009  Gewicht unter der 10th Percentile: p=0,003  Größe unter der 10th Percentile: p=0,003</p> <p>Die Kinder ohne MI der Screeninggruppe waren über die ersten 13 Lebensjahre signifikant größer und schwerer als die Kinder der Kontrollgruppe. Ein signifikant geringerer Anteil der Kinder der Screeninggruppe liegt in Größe und Gewicht unter der 10 Percentile der Altersgruppe.</p> <p>Farrel 2005  Subgruppe Kinder ohne MI aber mit PI (Screeninggruppe: 38, Kontrollgruppe: 25)  Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zugunsten der gescreenten Kinder für alle gemessenen Parameter.</p>
<b>Zielkriterium geistige Entwicklung</b>		
	<b>Quelle</b>	<b>Koscik 2004_ID_13</b>
	<b>Erhebung</b>	<p>Alter: 7,3 bis 17 Jahre  Test of Cognitive Skills (TCS/2)  4 Summenscores:  Allgemeine kognitive Entwicklung  Verbale Fähigkeiten  Nonverbale Fähigkeiten  Gedächtnis</p> <p>Dargestellt als Perzentil einer altersspezifischen Normverteilung</p> <p>Weitere Einflussvariablen:  Krankheitsspezifische Variablen  Ehestatus der Eltern, Schulabschluss von Mutter und Vater, Familieneinkommen geschätzt als durchschnittliches Einkommen der Wohngegend</p>
	<b>Ergebnisse</b>	<p>Screeninggruppe: 42 Kinder, Kontrollgruppe 47 Kinder (ohne MI)  Untergruppe der Kinder mit Kognitiver Untersuchung unterschieden sich nur in folgenden Punkten signifikant von den nicht-gemessenen Kindern:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Höheres Durchschnittseinkommen der Wohngegend</li> <li>• Geringerer Anteil farbiger Kinder, mittleres Alter bei Diagnose niedriger</li> </ul> <p>Es bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der kognitiven Entwicklung zwischen den Kindern der gescreenten Gruppe und der Kontrollgruppe.</p>

		<p>Als signifikante Einflussfaktoren erwiesen sich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Entwicklung</li> <li>• Alleinerziehende Eltern, Einkommen und Bildung der Eltern</li> <li>• Vitaminmangel</li> </ul>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe <i>P. aeruginosa</i> -Infektion
<b>Zielkriterium Lebensqualität</b>		
	Quelle	Koscik_2005_ID_240
	Erhebung	<p>Alter: 10-15,5 Jahre</p> <p>Instrument: Child-Health Questionnaire (12 Skalen, 87 Items)</p> <p>Ausgefüllt bei einem der vierteljährlichen Termine im CF-Zentrum.</p> <p>Für Kinder, die sich körperlich oder psychisch sichtlich unwohl fühlten, wurde der Termin verschoben.</p>
	Ergebnisse	<p>Gescreente Gruppe: 12 Kinder, Kontrollgruppe 21 Kinder</p> <p>Keine signifikanten Unterschiede auf den untersuchten Skalen zwischen Screening- und Kontrollgruppe</p> <p>Studie für die beobachteten Unterschiede unterpowered.</p> <p>Insgesamt hohe Lebensqualität auf allen Skalen in der untersuchten Gruppe.</p>
24	Fazit der Autoren	<p>Das Neugeborenencreening auf CF verbessert die körperliche Entwicklung der betroffenen Kinder signifikant.</p> <p>Die schlechtere Entwicklung der Lungenfunktion der gescreenten Gruppe geht wahrscheinlich auf die erhöhte Infektionsrate mit <i>P. aeruginosa</i> zurück, die in einem der beiden Studienzentren auftraten.</p> <p>Für die geistige Entwicklung und die Lebensqualität gab es keine Unterschiede zwischen den Gruppen, wobei die Anzahl der untersuchten Kinder möglicherweise zu klein war.</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Diese randomisierte kontrollierte, verblindete Studie ist insgesamt eine gut geplante, glaubwürdige Studie zum Nutzen eines CF-Screenings bei Neugeborenen. Sie stellt nahezu eine Vollerhebung der Neugeborenenkohorte des US-Staates Wisconsin über 10 Jahre dar und hat ein Follow-up von bis zu 16 Jahren.</p> <p>Die Kinder mit CF ohne MI werden im Median 21 Wochen früher diagnostiziert. Über den gesamten Beobachtungszeitraum sind die Kinder der Screeninggruppe signifikant größer und schwerer als die Kinder der Kontrollgruppe. Ein höherer Anteil erreicht die Altersnorm.</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten der ersten <i>P. aeruginosa</i> Infektion war in der Screeninggruppe signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe. Auch die Entwicklung einer geschädigten Lunge, gemessen als Röntgenscore, war in der Screeninggruppe signifikant schlechter, hinsichtlich der Lungenfunktion im Funktions-test bestand kein signifikanter Unterschied.</p> <p>Bei den Variablen geistige Entwicklung und Lebensqualität be-</p>

		<p>standen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Allerdings war die Studie für diese Parameter möglicherweise unterpowered.</p> <p>Die Studie ist aufgrund ihres Aufbaus und nur geringer methodischer Mängel prinzipiell für einen Nutzenbeleg eines Screenings auf CF geeignet. Das Ergebnis zeigt einen Nutzen in Bezug auf die körperliche Entwicklung, der jedoch durch das Risiko einer früheren <i>P. aeruginosa</i> Infektion und deren Folgen relativiert wird.</p>
--	--	---

### CF Neonatal Screening Research Methods

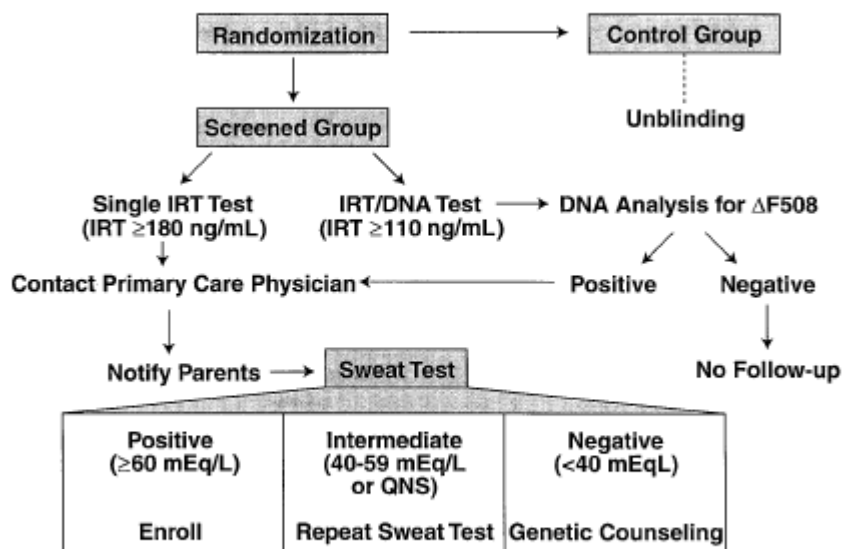


Fig 1. Experimental design used to perform a randomized clinical trial for assessment of the benefits, risks, and costs of CF neonatal screening. The laboratory method of early detection changed in July 1991 from a single IRT test to a combination of IRT testing and DNA analysis. Both methods have 99.9% specificity, but the sensitivity and positive predictive value are better with the 2-tiered screening strategy.<sup>46</sup>

**RCT Wisconsin-Studie (2/2)****Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Mischler EH, Wilfond BS, Fost N, Laxova A, Reiser C, Sauer CM, Makholm LM, Shen G, Feenan L, McCarthy C, Farrell PM. Cystic fibrosis newborn screening: impact on reproductive behavior and implications for genetic counseling. <i>Pediatrics</i> 1998; 102 (1 Pt 1): 44-52.</p> <p>Peer review    Ja    <input checked="" type="checkbox"/>  Nein    <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich versetzte Kontrollgruppe <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input checked="" type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Sonderauswertung der Wisconsinkohorte
6	Fragestellung Zielsetzung	Sonderauswertung der gesamten Wisconsinkohorte zu Aspekten der psychischen Belastung durch falschpositive Befunde bzw. die Folgen der genetischen Beratung von Paaren, deren Kind im Screening als heterozygoter oder homozygoter CF-Mutationsträger diagnostiziert wurde.
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Wisconsin-Kohorte siehe „Wisconsin-Veröffentlichungen“ Felder 9-19 hier nicht relevant
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten Intervention	<p>135 Paare mit einem CF-homozygoten Kind wurden genetisch beraten. Ein Schwerpunkt der Beratung war die weitere Familienplanung, das Risiko 1:4 für ein weiteres CF-Kind und die Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik.</p> <p>111 Paare, Eltern eines falschpositiven Kindes im IRT/DNA Test erhielten genetische Beratung hinsichtlich der Heterozygotie des Kindes (und daraus folgend dem Carrier-Status mindestens eines Elternteiles) und einem möglichen Risiko für weitere Kin-</p>

		<p>der. Den Eltern wurde kostenlos ein genetischer Test sowie weitere Beratung angeboten.</p> <p>Während der IRT-Strategie ohne DNA-Testung (bis 1991) wurden 268 Paare mit falsch-positiven Befunden (negativer Schweißtest) befragt.</p>
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p><b>Eltern eines CF-Kindes:</b> Fragebogen zum Wissen über CF-Genetik und das eigene Risiko für ein weiteres CF-Kind Erhebung 3 Monate nach dem Schweißtest: Antwort 100 von 135 Familien (74%) Erhebung ein Jahr später: Antwort 71 Familien Erhebung nachfolgender Schwangerschaften 1994: 100 Paare, 73 Antworten</p> <p><b>Eltern eines falsch-positiven Kindes</b> Fragebogen zum Wissen über Verständnis des Testergebnisses, ab 1991 auch Fragen zum Carrier-Status des Kindes und zu den genetischen Konsequenzen für die Familie IRT-Phase: 268 Paare (206 Antworten, entspricht 77%) IRT/DNA-Phase: 111 Paare (109 Antworten, entspricht 98%) Follow-up ein Jahr später: 106 Antworten</p>
22	Ergebnisse	<p><b>Paare mit CF-Kind</b> 90% der Teilnehmer nach 3 Monaten und 97% nach einem Jahr kannten ihr Risiko 1:4 für ein weiteres CF-Kind (in der Tabelle 2 differieren die Angaben, dort nach 3 Monaten 95% und nach einem Jahr 96%),</p> <p><b>Erhebung nachfolgender Schwangerschaften (1994):</b> n=73 Familien, bei 38 (52%) Familien blieb das CF-Kind das letzte Kind der Familie, 28 davon hatten bereits mindestens 2 Kinder. Von 33 Familien, bei denen das Erstgeborenen CF hatte, bekamen 23 Familien mindestens ein weiteres Kind, 5 entschieden sich für pränatale Diagnostik</p> <p><b>Insgesamt 31 stabile Paare zeugten nach einem CF-Kind weitere 43 Kinder. In 9 Schwangerschaften kam pränatale Diagnostik zur Anwendung, 3 Kinder wurden CF-positiv getestet. Alle wurden ausgetragen.</b></p> <p><b>Aus den 43 nachfolgenden Schwangerschaften wurden 26 nicht-CF-Kinder geboren, 15 CF-Kinder und 2 Fehlgeburten.</b></p> <p><b>Paare mit falschpositivem Testergebnis</b> 95% der Paare der IRT-Gruppe und 100% der Paare der IRT/DNA-Gruppe konnten die Aussage „mein Kind hat keine CF“ richtig einordnen.</p>

		<p>7% (IRT-Gruppe) bzw. 10% (IRT/DNA-Gruppe) der Paare dachten ein Jahr später noch öfter als 1x wöchentlich an das Ergebnis.</p> <p>Für 4% der IRT-Gruppe und 17% der IRT/DNA-Gruppe hatte das Testergebnis nach Aussagen der Paare Folgen für die weitere Familienplanung.</p> <p>Über 90% der Paare hatten verstanden, dass ihr Kind ein CF-Träger ist, dies keine weiteren Konsequenzen für die eigene Gesundheit haben wird, dass es diese Information aber bei eigenem Kinderwunsch berücksichtigen sollte.</p> <p>Bei 58% (36/62) der Paare in der IRT/DNA-Gruppe hatten sich beide Partner testen lassen, bei 3 weiteren Paaren nur die Mutter.</p> <p>Als Gründe gegen die Entscheidung, sich testen zu lassen, wurden häufig genannt:</p> <p>Zeit und Fahrtkosten</p> <p>Wunsch auf „Nichtwissen“ des eigenen Carrier-Statuses</p> <p>Angst vor Versicherungs-Konsequenzen</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>In dieser Studie wurden Eltern von im Screening identifizierten CF-Kindern und Eltern von falschpositiv getesteten Kindern (CF-Träger) zu ihrem Verständnis der Testergebnisse und den Konsequenzen für die weitere Familienplanung befragt. Der größte Teil der Paare hatten die Informationen, die sie zu dem Testergebnis erhalten hatten, richtig interpretiert. In 9 von 45 nachfolgenden Schwangerschaften wurde das Kind pränatal auf CF getestet, trotz 3 pränatal bekannten CF-Erkrankungen wurden alle Schwangerschaften ausgetragen.</p> <p>Ca. die Hälfte der Eltern mit CF-Trägerkindern hatten sich nach erfolgter Beratung auf CF testen lassen.</p> <p>92% der Eltern der IRT-Gruppe und 90% der IRT/DNA-Gruppe befürworteten in der Nachbefragung ein Screening.</p> <p>Ein mögliches Schadenspotential besteht darin, dass ein Teil der Eltern von falschpositiven Kindern auch ein Jahr nach Diagnose noch mind. einmal pro Woche an diesen Vorgang denkt.</p> <p>Diese Studie ist für einen Nutzenbeleg eines Screenings auf CF nicht geeignet. Sie dokumentiert allerdings Wissen und Reproduktionsverhalten von CF-betroffenen Familien, die im Wisconsin-RCT gescreent und nachfolgend genetisch beraten wurden.</p>

**RCT Wales-Studie (1/4)****Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Ryley HC, Deam SM, Williams J, Alfaham M, Weller PH, Goodchild MC, Carter RA, Bradley D, Dodge JA</p> <p>Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: 1. Evaluation of immunoreactive trypsin test. J Clin Pathol 1988; 41 (7): 726-9.</p> <p>Peer review    Ja    <input type="checkbox"/> unklar  Nein    <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<input checked="" type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input checked="" type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Studie wurde finanziert durch „Cystic Fibrosis Trust“.
6	Fragestellung Zielsetzung	<p>Hier Beschreibung der Methodik, keine Angaben zum klinischen Verlauf der gescreenten vs. ungescreenten Kinder, hierzu vergleiche folgende Publikationen:</p> <p>Chatfield_1990_id_2034  Chatfield_1991_id_111  Doull_2001_id_6</p>
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Kinder geboren ab Januar 1985 der Regionen Wales und West Midlands (UK), randomisierte Analyse der Hälfte der eingesandten Blutproben jeder Region durch Bestimmung jeweils in alternierenden Wochen
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung, alle Kinder der Population wurden eingeschlossen
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten	Siehe Punkt 6

	ten mit und ohne ausgewertete Daten.	
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Siehe Punkt 6
<b>Intervention</b>		
11	Screeningprozedur	IRT/IRT/Schweißtest erste IRT-Bestimmung an getrocknetem Fersenblut von 7 bis 10 Tage alten Säuglingen (Grenzwert IRT > 900ng/ml) falls positiv zweite IRT-Bestimmung im Alter zwischen 5-8 Wochen (Grenzwert IRT > 600ng/ml) Konfirmation durch Schweißtest im Alter von 12 Wochen
12	Vergleichsintervention	Kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten Konfirmation durch Schweißtest
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Zwei parallele Kohorten
15	Zahl der Zentren	Zentrale Auswertung der Blutproben in Cardiff
16	Randomisierung	randomisierte Analyse der Hälfte der eingesandten Blutproben jeder Region durch Bestimmung jeweils in alternierenden Wochen
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant
18	Verblindung der Behandlung	Hier nicht relevant
19	Beobachtungsdauer	Hier Beschreibung der Erfahrungen von 2 Jahren 9 Monaten
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Siehe Punkt 6
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Siehe Punkt 6
22	Ergebnisse	Siehe Punkt 6
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Siehe Punkt 6
24	Fazit der Autoren	Die Autoren stellen fest, dass es zu früh ist, um über den klinischen Wert des Screening-Tests zu entscheiden, hierzu sind die Follow-up-Daten der entdeckten Kinder abzuwarten.
25	Abschließende Bewertung	Beschreibung der Methodik eines RCTs mit dem IRT/IRT/Schweißtest-Protokoll, patientenrelevante Outcomes werden in anderen Publikationen beschrieben, siehe Punkt 6.



**RCT Wales-Studie (2/4)****Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Chatfield S, Owen G, Ryley H, Goodchild M, Weller P Does early detection lead to an improved prognosis in cystic fibrosis neonates? Acta Univ Carol 1990; 36 (1-4): 96-8.  <i>Peer review</i> Ja <input type="checkbox"/> unklar Nein <input type="checkbox"/>
2	Studientyp	<input checked="" type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input checked="" type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Hier keine Angabe, in Ryley_1988_id_120 findet sich der Hinweis, dass die Studie durch „Cystic Fibrosis Trust“ finanziert wurde.
6	Fragestellung Zielsetzung	Hat die frühe Entdeckung von Kindern mit Mukoviszidose einen Einfluss auf eine bessere Prognose?
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Kinder geboren zwischen Januar 1985 und April 1989 der Regionen Wales und West Midlands (UK)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung, alle Kinder der Population wurden eingeschlossen 198.585 Kinder wurden gescreent
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Screening-Gruppe: 48 CF-Kinder Kontrollgruppe: 37 CF-Kinder Ausgeschlossen von der Datenanalyse wurden Kinder mit Mekoniumileus und Geschwisterkinder von CF-Patienten.

10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Aufgrund fehlender Angaben keine Aussage möglich																																	
<b>Intervention</b>																																			
11	Screeningprozedur	IRT/IRT/Schweißtest Hier nicht detailliert beschrieben, siehe Auswertung Ryley_1988_id_120																																	
12	Vergleichsintervention	Kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten oder Familiengeschichte																																	
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine																																	
14	Studiendesign	Zwei parallele Kohorten																																	
15	Zahl der Zentren	Zentrale Auswertung der Blutproben in Cardiff																																	
16	Randomisierung	randomisierte Analyse der Hälfte der eingesandten Blutproben jeder Region durch Bestimmung jeweils in alternierenden Wochen																																	
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant																																	
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung Die ausgewerteten Daten wurden im Rahmen der jährlichen Routineuntersuchungen der CF-Kinder erhoben.																																	
19	Beobachtungsdauer	Hier bis zu 2 Jahren																																	
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Routinedaten im Behandlungsverlauf des Kindes Körperliche Entwicklung (Größe, Gewicht) Shwachman Score, Crispin-Norman-Score Krankenhausaufenthalte in Tagen Vielzahl von Laborparametern (u.a. IgG, Vitamin A, Vitamin E)																																	
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Unterscheidung von primären und sekundären Zielvariablen																																	
22	Ergebnisse	<p><b>Alter bei Diagnose</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>gescreent</th> <th>Nichtgescreent</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9.3 ± 3.4 Wochen</td> <td>33.1 ± 38.2 Wochen</td> <td>&lt;0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Krankenhausaufenthalte in Tagen:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>gescreent</th> <th>Nichtgescreent</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jahr 1: 19.6 ± 46</td> <td>Jahr 1: 25.0 ± 22.0</td> <td>0,05</td> </tr> <tr> <td>Jahr 2: 1.1 ± 2.8</td> <td>Jahr 2: 3.6 ± 5.5</td> <td>n.s.</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Shwachman-Score:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>gescreent</th> <th>Nichtgescreent</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jahr 1: 86 ± 7</td> <td>Jahr 1: 86 ± 1.8</td> <td>n.s.</td> </tr> <tr> <td>Jahr 2: 87 ± 6</td> <td>Jahr 2: 83 ± 1.6</td> <td>n.s.</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>IgG (g/l)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>gescreent</th> <th>Nichtgescreent</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Jahr 1: 5.1 ± 1.87 (n = 29)</td> <td>Jahr 1: 5.3 ± 1.87 (n=17)</td> <td>n.s.</td> </tr> <tr> <td>Jahr 2: 5.6 ± 2.1 (n=25)</td> <td>Jahr 2: 6.56 ± 1.94 (n=11)</td> <td>0,05</td> </tr> </tbody> </table>	gescreent	Nichtgescreent	p	9.3 ± 3.4 Wochen	33.1 ± 38.2 Wochen	<0,05	gescreent	Nichtgescreent	p	Jahr 1: 19.6 ± 46	Jahr 1: 25.0 ± 22.0	0,05	Jahr 2: 1.1 ± 2.8	Jahr 2: 3.6 ± 5.5	n.s.	gescreent	Nichtgescreent	p	Jahr 1: 86 ± 7	Jahr 1: 86 ± 1.8	n.s.	Jahr 2: 87 ± 6	Jahr 2: 83 ± 1.6	n.s.	gescreent	Nichtgescreent	p	Jahr 1: 5.1 ± 1.87 (n = 29)	Jahr 1: 5.3 ± 1.87 (n=17)	n.s.	Jahr 2: 5.6 ± 2.1 (n=25)	Jahr 2: 6.56 ± 1.94 (n=11)	0,05
gescreent	Nichtgescreent	p																																	
9.3 ± 3.4 Wochen	33.1 ± 38.2 Wochen	<0,05																																	
gescreent	Nichtgescreent	p																																	
Jahr 1: 19.6 ± 46	Jahr 1: 25.0 ± 22.0	0,05																																	
Jahr 2: 1.1 ± 2.8	Jahr 2: 3.6 ± 5.5	n.s.																																	
gescreent	Nichtgescreent	p																																	
Jahr 1: 86 ± 7	Jahr 1: 86 ± 1.8	n.s.																																	
Jahr 2: 87 ± 6	Jahr 2: 83 ± 1.6	n.s.																																	
gescreent	Nichtgescreent	p																																	
Jahr 1: 5.1 ± 1.87 (n = 29)	Jahr 1: 5.3 ± 1.87 (n=17)	n.s.																																	
Jahr 2: 5.6 ± 2.1 (n=25)	Jahr 2: 6.56 ± 1.94 (n=11)	0,05																																	

		Deskriptiv beschrieben keine Unterschiede in den Gruppen bzgl. Größe, Gewicht und einer Vielzahl von Laborparametern (u.a. Vitamin A, Vitamin E).
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	11 Kinder wurden im Screening falschnegativ eingestuft, sonst Keine Angabe
24	<b>Fazit der Autoren</b>	Screening für CF führt zu einer signifikant früheren Diagnose, aber der klinische Status mit einem bzw. zwei Jahren ist zwischen der gescreenten und der klinisch entdeckten Gruppe nicht unterschiedlich.
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>RCT, das die Fragestellung untersucht, ob die frühe Entdeckung von Kindern mit Mukoviszidose einen Einfluss auf eine bessere Prognose hat.</p> <p>Insgesamt ohne Nachweis eines klinischen Benefits bei primären patientenrelevanten Endpunkten wie körperliche Entwicklung und allgemeiner Gesundheitszustand bei Kindern mit CF (ohne Kinder mit Mekoniumileus sowie Geschwisterkinder eines bereits an CF erkrankten) im Screening vs. klinisch entdeckte Fälle (hier Auswertung bis zu 2 Jahren). Unterschiede zugunsten der gescreenten Gruppe in Bezug auf Alter bei Diagnose und Krankenhausaufenthalte (allerdings nur im ersten Lebensjahr).</p> <p>Aus heutiger Sicht mangelhafte Beschreibung relevanter Studiencharakteristika eines RCTs. Aufgrund fehlender Angaben insbesondere keine Aussage zur Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen möglich.</p> <p>Aufgrund der methodischen Mängel keine valide Aussage zum Nutzen des Screenings möglich.</p> <p>Spätere Veröffentlichungen aus diesem RCT sind Chatfield 1991 und Doull 2001.</p>

**RCT Wales-Studie (3/4)****Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Chatfield S, Owen G, Ryley HC, Williams J, Alfaham M, Goodchild MC, Weller P            Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. Arch Dis Child 1991; 66 (1 Spec No): 29-33.</p> <p>Peer review Ja <input type="checkbox"/> unklar            Nein <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<input checked="" type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input checked="" type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Studie wurde finanziert durch „Cystic Fibrosis Trust“, 4 der 7 Autoren wurden durch Trust zusätzlich unterstützt
6	Fragestellung Zielsetzung	Hat die frühe Entdeckung von Kindern mit Mukoviszidose einen Einfluss auf eine bessere Prognose? Hier Angaben der klinischen Untersuchungen nach 5 Jahren Screening.
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Kinder geboren zwischen Januar 1985 und Dezember 1989 der Regionen Wales und West Midlands (UK)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung, alle Kinder der Population wurden eingeschlossen 227.183 Kinder wurden gescreent 246.959 ohne Screening
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Screening-Gruppe: 58 CF-Kinder Kontrollgruppe: 44 CF-Kinder (hier auch 9 im Screening negative, die klinisch

		auffällig wurden) Ausgeschlossen von der Datenanalyse wurden Kinder mit Me- koniumileus und Geschwisterkinder von CF-Patienten.										
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	unklar, insbesondere die 9 gescreenten, die nachträglich in die Kontrollgruppe eingeschlossen wurden, können erhebliche Er- gebnisverzerrungen auslösen										
<b>Intervention</b>												
11	Screeningprozedur	IRT/IRT/Schweißtest erste IRT-Bestimmung an getrocknetem Fersenblut von 5 bis 10 Tage alten Säuglingen (Grenzwert IRT > 900ng/ml) falls positiv zweite IRT-Bestimmung im Alter zwischen 6-8 Wo- chen (Grenzwert IRT > 600ng/ml) Konfirmation durch Schweißtest										
12	Vergleichsinterventi- on	Verweis auf Ryley_1988_id_120, dort beschrieben: <i>Kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten</i> <i>Konfirmation durch Schweißtest</i>										
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine										
14	Studiendesign	Zwei parallele Kohorten										
15	Zahl der Zentren	Zentrale Auswertung der Blutproben in Cardiff										
16	Randomisierung	Randomisierte Analyse der Hälfte der eingesandten Blutproben jeder Region durch Bestimmung jeweils in alternierenden Wo- chen, in West Midlands keine Randomisierung zwischen Okto- ber und Dezember 1989 (alle CF-Kinder wurden in die Kontroll- gruppe eingeschlossen).										
17	Concealment („Mas- kierung“ der Rando- misierung)	Hier nicht relevant										
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung Die ausgewerteten Daten wurden im Rahmen der jährlichen Routineuntersuchungen der CF-Kinder erhoben.										
19	Beobachtungsdauer	Hier bis zu 4 Jahren										
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Routinedaten im Behandlungsverlauf des Kindes Körperliche Entwicklung (Größe, Gewicht) Shwachman Score, Chrispin-Norman-Score Krankenhausaufenthalte in Tagen Vielzahl von Laborparametern (u.a. IgG, Vitamin A, Vitamin E)										
21	Erhebung der sekun- dären Zielkriterien	Keine Unterscheidung von primären und sekundären Zielvariab- len										
22	Ergebnisse	Alter bei Diagnose										
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">gescreent</th> <th style="width: 33%;">Nichtgescreent</th> <th style="width: 33%;">p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9.1 ± 3.1 Wochen</td> <td>50.7 ± 60.5 Wochen</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> </tbody> </table>	gescreent	Nichtgescreent	p	9.1 ± 3.1 Wochen	50.7 ± 60.5 Wochen	<0,001				
		gescreent	Nichtgescreent	p								
9.1 ± 3.1 Wochen	50.7 ± 60.5 Wochen	<0,001										
Follow-up (Anzahl der Kinder bei jährlichen Untersuchungen):												
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;"></th> <th style="width: 16.5%;">Jahr 1</th> <th style="width: 16.5%;">Jahr 2</th> <th style="width: 16.5%;">Jahr 3</th> <th style="width: 16.5%;">Jahr 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4					
	Jahr 1	Jahr 2	Jahr 3	Jahr 4								

		<table border="1"> <tr> <td><b>Screening (n=58)</b></td> <td>44</td> <td>33</td> <td>23</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td><b>Kontrolle (n=44)</b></td> <td>22</td> <td>21</td> <td>13</td> <td>7</td> </tr> </table> <p>Deskriptiv beschrieben keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen bzgl. Größe, Gewicht (hier Tabelle vorhanden), Shwachman-Score, Chrispin-Norman-Score und einer Vielzahl von Laborparametern (u.a. IgG, Vitamin A, Vitamin E).</p> <p>Nur die Anzahl der Krankenhaustage sowie die Anzahl der Krankenhauseinweisungen im ersten Lebensjahr unterschieden sich zwischen der Screening- und der Kontrollgruppe (Krankenhaustage: <math>19.2 \pm 42.9</math> vs. <math>27 \pm 22.7</math>, <math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>4 Todesfälle in der klinisch diagnostizierten Gruppe (hier scheinen allerdings wieder alle CF-Kinder – auch aus der Risikogruppe – mit berücksichtigt worden zu sein).</p>	<b>Screening (n=58)</b>	44	33	23	12	<b>Kontrolle (n=44)</b>	22	21	13	7
<b>Screening (n=58)</b>	44	33	23	12								
<b>Kontrolle (n=44)</b>	22	21	13	7								
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	13 Kinder wurden im Screening falschnegativ eingestuft, sonst Keine Angabe										
24	<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Obwohl die gescreenten Patienten früher diagnostiziert und behandelt wurden, gab es keine klinischen Unterschiede im Vergleich zur Kontrolle bis zum Alter von 4 Jahren.</p> <p>Weitere Follow-up Untersuchungen der identifizierten Kohorten sind geplant, um die Frage zu beantworten ob die frühe Entdeckung von Kindern mit Mukoviszidose durch Screening einen Einfluss auf eine bessere Prognose hat.</p>										
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>RCT, das Fragestellung untersucht, ob die frühe Entdeckung von Kindern mit Mukoviszidose einen Einfluss auf eine bessere Prognose hat.</p> <p>Insgesamt ohne Nachweis eines klinischen Benefits bei primären patientenrelevanten Endpunkten bei Kindern mit CF (ohne Kinder mit Mekoniumileus sowie Geschwisterkinder eines bereits an CF erkrankten) im Screening vs. klinisch entdeckten Fälle (hier Auswertung bis zu 4 Jahren). Nur die Anzahl der Krankenhaustage sowie die Anzahl der Krankenhauseinweisungen im ersten Lebensjahr unterschieden sich zwischen der Screening- und der Kontrollgruppe zugunsten der Screeninggruppe.</p> <p>Aus heutiger Sicht mangelhafte Beschreibung relevanter Studiencharakteristika eines RCTs. Aufgrund fehlender Angaben insbesondere keine Aussage zur Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen möglich. Die Aussagekraft der Studie ist zudem durch den nachträglichen Einschluss von 9 (falschnegativ) gescreenten Kindern in die Kontrollgruppe eingeschränkt. Erhebliche Ergebnisverzerrungen sind nicht auszuschließen.</p> <p>Aufgrund der methodischen Mängel keine valide Aussage zum Nutzen des Screenings möglich.</p> <p>Weiter Veröffentlichungen aus diesem RCT sind Chatfield 1990 und Doull 2001.</p>										

**RCT Wales-Studie (4/4)****Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Doull IJ, Ryley HC, Weller P, Goodchild MC Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2001; 31 (5): 363-6.  <i>Peer review</i> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2	Studientyp	<input checked="" type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input checked="" type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Hier keine Angabe, Verweis auf Chatfield_1991_id_111, dort: <i>Studie wurde finanziert durch „Cystic Fibrosis Trust“, 4 der 7 Autoren wurden durch Trust zusätzlich unterstützt</i>
6	Fragestellung Zielsetzung	Der Effekt des Neugeborenen Screenings auf CF-assoziierte Todesfälle in der Kindheit.
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Kinder geboren zwischen Januar 1985 und März 1990 der Regionen Wales und zwischen Januar 1985 und September 1989 in West Midlands (UK)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung, alle Kinder der Population wurden eingeschlossen 230.076 Kinder wurden gescreent 234.510 ohne Screening
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Screening-Gruppe: 86 CF-Kinder (70 richtigpositiv, 16 falschnegativ) 14 „Risikokinder“- davon 2 falschnegative, 8 mit Mekoniumileus Insgesamt 78 Kinder ohne Mekoniumileus Angabe von 74 „niedrig-Risiko“ Kindern (unter Einschluss von 2

		falschnegativ gescreenten Kindern mit älteren CF-Geschwistern)  Kontrollgruppe: 90 CF-Kinder (davon 19 mit Mekoniumileus und 14 mit älterem CF-Geschwister und 1 mit beidem) Insgesamt 71 Kinder ohne Mekoniumileus Angabe von 59 Kindern mit „niedrigem Risiko“ „Risikokinder“: Ausgeschlossen von der Datenanalyse wurden Kinder mit Mekoniumileus und teilweise Geschwisterkinder von CF-Patienten.								
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	es finden sich keine detaillierten Angaben, Behandlung vorwiegend durch Allgemeinpädiater, einige Kinder wurden in zwei spezialisierten CF-Kliniken in Birmingham und Cardiff behandelt								
11	Screeningprozedur	IRT/IRT/Schweißtest erste IRT-Bestimmung an getrocknetem Fersenblut von 7 bis 10 Tage alten Säuglingen (Grenzwert IRT > 900ng/ml) falls positiv zweite IRT-Bestimmung im Alter zwischen 6-8 Wochen (Grenzwert IRT > 600ng/ml) Konfirmation durch Schweißtest								
12	Vergleichsintervention	Kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten Konfirmation durch Schweißtest								
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine								
14	Studiendesign	Zwei parallele Kohorten								
15	Zahl der Zentren	Zentrale Auswertung der Blutproben in Cardiff								
16	Randomisierung	randomisierte Analyse der Hälfte der eingesandten Blutproben jeder Region durch Bestimmung jeweils in alternierenden Wochen								
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant								
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung								
19	Beobachtungsdauer	Bis zu 5 Jahren								
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Todesfälle (identifiziert durch lokale Pädiater und aus Nationalem UK CF Survey)								
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	-								
22	Ergebnisse	<p>Todesfälle innerhalb der ersten 5 Lebensjahre</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Anzahl Todesfälle</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Screening ( n=86)</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Screening ( „niedrig-Risiko“, n=74)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Kontrolle (n=90)</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>		Anzahl Todesfälle	Screening ( n=86)	2	Screening ( „niedrig-Risiko“, n=74)	0	Kontrolle (n=90)	5
	Anzahl Todesfälle									
Screening ( n=86)	2									
Screening ( „niedrig-Risiko“, n=74)	0									
Kontrolle (n=90)	5									





		<b>Kontrolle ( „niedrig-Risiko“, n=59)</b>	<b>4</b>
		<p>3 Todesfälle bei prämaturn geborenen Kindern mit Mekoniumileus (2 in Screening und 1 in Kontrollgruppe).</p> <p>Bei ITT-Analyse häufigere Anzahl von Todesfällen in der ungescreenten Kontrollgruppe mit „niedrig-Risiko“ (<math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>2 der „niedrig-Risiko“ Kontrollkinder waren bereits in den ersten Lebenswochen auffällig und bereits mit 7 Wochen diagnostiziert (medianes Alter bei Diagnose in Screening-Gruppe betrug 8 Wochen.)</p> <p>2 der „niedrig-Risiko“ Kontrollkinder wurden bei ihrem Tod nach der 8. Lebenswoche diagnostiziert. Eines verstarb mit 3 Monaten und eines mit 22 Monaten. Das mit 22 Monaten verstorbene Kind hatte CF-erkrankte Cousins. Für das mit 3 Monaten verstorbene Kind liegen unvollständige Angaben zum Beginn der Symptome und der Diagnostik vor.</p>	
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	hohe Rate an falschnegativen, insgesamt 18.6%	
24	<b>Fazit der Autoren</b>	Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose hat das Potential frühe CF-bedingte Mortalität zu reduzieren. Zukünftige Programme müssen die Identifizierung und den Beginn der Behandlung aber noch vorverlegen. Idealerweise geschieht dies innerhalb der ersten drei Lebenswochen.	
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>RCT, das den Effekt des Neugeborenen-Screenings auf CF-assoziierte Todesfälle in der Kindheit untersucht und zeigt mit 4 Todesfällen in der Kontrollgruppe und mit 0 Todesfällen in der Screeninggruppe eine sig. niedrigere Mortalität bei Kindern mit CF ohne Mekoniumileus.</p> <p>Allerdings schreiben die Autoren selbst: “Although we have demonstrated increased mortality in the nonmeconium ileus CF children randomized not to be screened compared to those who were screened, we would not wish to overinterpret our findings. Two of the children who died were symptomatic within the first 5 weeks of life, and both had been diagnosed as having CF by 7 weeks of life. As the median age of diagnosis in the screened group was 8 weeks, it is unlikely they would have been detected any sooner had they been randomized to screening.”</p> <p>Weitere Veröffentlichungen aus diesem RCT sind Chatfield 1990 und 1991.</p>	



7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Kinder geboren zwischen Juli 1978 und Juli 1981 (Kontrollgruppe) bzw. Juli 1981 und Juli 1984 (Screening-Gruppe) in New South Wales, die mit einer Mukoviszidose-Diagnose in das Royal Alexandra Hospital for Children, Sydney überwiesen wurden. Ausgeschlossen wurden 3 CF-Kinder, die vor dem 12. Lebensmonat zu einer anderen Klinik wechselten.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung, alle Kinder der Population, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Screening-Gruppe (1981-1984): 40 CF-Kinder (1 Kind falschnegativ, ein Kind nicht gescreent) -6 mit Mekoniumileus Kontrollgruppe (1978-1981): 57 CF-Kinder -1 lost to follow-up 8 mit Mekoniumileus
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Gruppen sind vergleichbar hinsichtlich Geschlechterverhältnis und Anteil der Kinder mit Mekoniumileus
<b>Intervention</b>		
11	Screeningprozedur	IRT/IRT/Schweißtest ohne Angabe von Grenzwerten
12	Vergleichsintervention	Kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten oder Familiengeschichte
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Zwei parallele Kohorten, Kontrollgruppe durchschnittlich drei Jahre früher geboren als Screeninggruppe
15	Zahl der Zentren	Alle Kinder werden initial im Royal Alexandra Hospital for Children, Sydney behandelt,
16	Randomisierung	Keine Randomisierung, Geburtszeitpunkt entscheidet über Gruppenzugehörigkeit
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine Randomisierung
18	Verblindung der Behandlung	<i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)?</i> <input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung Die ausgewerteten Daten wurden im Rahmen der jährlichen Routineuntersuchungen der CF-Kinder erhoben.
19	Beobachtungsdauer	Auswertung der Dokumentation für die ersten zwei Lebensjahre der Kinder
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Routinedaten im Behandlungsverlauf des Kindes Krankenhauseinweisung aufgrund CF-relevanter Erkrankungen, Krankenhaustage, Einweisung in andere Krankenhäuser werden durch Elternbefragung erhoben. Ausgeschlossen Krankenhausaufenthalte direkt nach der Geburt, Primärbehandlung des Mekoniumileus.
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Nur primäre Zielvariable
22	Ergebnisse	<u>Ausschluss Kinder mit Mekoniumileus:</u>

		<p><b>Krankenhaustage</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><b>KH-Tage</b></th> <th><b>KH-Einweisungen</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gescreent N=34</td> <td>3,9</td> <td>0,4</td> </tr> <tr> <td>Nichtgescreent N=48</td> <td>27,25</td> <td>1,96</td> </tr> <tr> <td>p</td> <td>&lt;0,01</td> <td>?</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Kinder ohne Mekoniumileus der Screeninggruppe verbrachten in ihren ersten 2 Lebensjahren signifikant weniger Tage im Krankenhaus als die Kinder der Kontrollgruppe. Für die Kinder mit Mekoniumileus bestand kein signifikanter Unterschied. Es bestand kein zeitabhängiger Trend in der Häufigkeit der Krankenhaustage.</p>		<b>KH-Tage</b>	<b>KH-Einweisungen</b>	Gescreent N=34	3,9	0,4	Nichtgescreent N=48	27,25	1,96	p	<0,01	?
	<b>KH-Tage</b>	<b>KH-Einweisungen</b>												
Gescreent N=34	3,9	0,4												
Nichtgescreent N=48	27,25	1,96												
p	<0,01	?												
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	Nicht berichtet												
24	<b>Fazit der Autoren</b>	Frühe Behandlung durch frühe Diagnose von CF im Rahmen eines Screening-Programms führt zu weniger Krankenhausbehandlungen, die insbesondere auf Erkrankungen der Atemwege zurückgehen.												
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie mit zeitlich versetzter Kontrollgruppe, die die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen und Krankenhaustagen einer im Screening entdeckten Gruppe von CF-Kindern mit einer zeitlich um 3 Jahre versetzten Kontrollgruppe klinisch diagnostizierter Kinder vergleicht. Alle Kinder wurden im gleichen medizinischen Zentrum behandelt.</p> <p>Die Gruppe der gescreenten Kinder ohne Mekoniumileus hatte in den ersten zwei Lebensjahren signifikant weniger CF-bezogene Krankenhaustage als die nichtgescreente Gruppe. Die Kinder mit Mekoniumileus zeigten keine Unterschiede.</p> <p>Die Studie ist mit 40/57 CF-Kindern relativ groß, die Behandlung aller Kinder in einem Zentrum erhöht die Vergleichbarkeit der Gruppen.</p> <p>Durch die zeitversetzte Kontrollgruppe können weitere, von den Autoren nicht genannte Biasquellen nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte keine Korrektur für multiples Testen.</p> <p>Die abschließende Bewertung findet sich in der aktuellsten Publikation dieser Studie. Vgl. hierzu Studienauswertungsbogen zu McKay_2005_id_155.</p>												

**Prospektiv vergleichende Kohortenstudie Australien 1/ New South Wales (2/3)****Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Waters DL, Wilcken B, Irwing L, Van Asperen P, Mellis C, Simpson JM, Brown J, Gaskin KJ. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999; 80 (1): F1-F7.</p> <p>Peer review    Ja    <input checked="" type="checkbox"/>                               Nein    <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<p><input type="checkbox"/> RCT  <input checked="" type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie  <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie  <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie  <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen)  <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie)  <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:</p>
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<p><input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien  <input checked="" type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich versetzte Kontrollgruppe  <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien  <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien  <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.</p>
4	Bezugsrahmen	<p>University of Sydney  Evaluation des Neugeborenen-screningprogramms auf Mukoviszidose im Staat New South Wales (Australien), eingeführt 1981  Kein Hinweis auf Interessenskonflikte</p>
6	Fragestellung Zielsetzung	<p>Haben Kinder mit Mukoviszidose, die im Rahmen eines Neugeborenen-screningdiagnostiziert wurden, eine höhere Lebenserwartung und einen besseren Gesundheitszustand als Kinder, die aufgrund von klinischen Symptomen diagnostiziert wurden?</p>
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Kinder geboren zwischen Juli 1978 und Juli 1981 (Kontrollgruppe) bzw. Juli 1981 und Juli 1984 (Screening-Gruppe) in New South Wales, die vor Okt. 1995 mit einer Mukoviszidose-Diagnose in das Royal Alexandra Hospital for Children, Sydney überwiesen wurden. Ca. 60% aller CF-Kinder in New South Wales</p>

		Ausgeschlossen wurden 3 CF-Kinder, die vor dem 12. Lebensmonat zu einer anderen Klinik wechselten.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung, alle Kinder der Population, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Screening-Gruppe (1981-1984): 60 CF-Kinder -9 lost to Follow-up Kontrollgruppe (1978-1981): 57 CF-Kinder -13 lost to Follow-up
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Gruppen sind vergleichbar hinsichtlich Geschlechterverhältnis und Anteil der Kinder mit Mekoniumileus
<b>Intervention</b>		
11	Screeningprozedur	IRT/IRT/Schweißtest ohne Angabe von Grenzwerten
12	Vergleichsintervention	Kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten oder Familiengeschichte
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Zwei parallele Kohorten, Kontrollgruppe durchschnittlich drei Jahre früher geboren als Screeninggruppe
15	Zahl der Zentren	Alle Kinder werden initial im Royal Alexandra Hospital for Children, Sydney behandelt, 17 Kinder wechseln nach dem 2. Geburtstag in eine andere Klinik.
16	Randomisierung	Keine Randomisierung, Geburtszeitpunkt entscheidet über Gruppenzugehörigkeit
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine Randomisierung
18	Verblindung der Behandlung	<i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)?</i> <input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung Die ausgewerteten Daten wurden im Rahmen der jährlichen Routineuntersuchungen der CF-Kinder erhoben.
19	Beobachtungsdauer	Auswertung nach 1, 5, 10 Jahren
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Routinedaten im Behandlungsverlauf des Kindes Mortalität Lungenfunktion FEV <sub>1</sub> (forced expiratory volume in one second) FEF <sub>25-75</sub> (forced expiratory flow rate in the middle of forced vital capacity) FVC (forced vital capacity) Körperliche Entwicklung Chest x-ray score (CXR-Score) Shwachman clinical score Größe in cm Gewicht Pankreasfunktion

		<b>Fettgehalt im Stuhl und/oder Pankreas-Stimulationstest (nur bei einem Teil der Kinder gemessen)</b> Die anthropometrischen Daten wurden für Alter und Geschlecht transformiert, um sie vergleichbar zu machen.																																																								
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Unterscheidung von primären und sekundären Zielvariablen																																																								
22	Ergebnisse	<p><b>CF-Mortalität (10 Jahre):</b>          7/57 in der nichtgescreenten Gruppe (55 mit Follow-up)          4/60 in der gescreenten Gruppe (56 mit Follow-up)</p> <p><b>Unterschiede in der weiteren Entwicklung</b>          (alle Werte adjustiert für Pankreasfunktion)</p> <p><b>Größe und Gewicht</b></p> <p><b>Größe</b> (standard deviation score als Mittelwert und Standardabweichung)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 Jahr</th> <th>5 Jahre</th> <th>10 Jahre</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>gescreent</b></td> <td>-0,4 (1,0)</td> <td>-0,1 (1,0)</td> <td>-0,1 (1,1)</td> </tr> <tr> <td><b>Nichtgescreent</b></td> <td>-0,8 (1,2)</td> <td>-0,5 (1,0)</td> <td>-0,6 (0,9)</td> </tr> <tr> <td><b>p</b></td> <td>n.s.</td> <td>&lt;0,05</td> <td>&lt;0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Gewicht</b> (standard deviation score als Mittelwert und Standardabweichung)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 Jahr</th> <th>5 Jahre</th> <th>10 Jahre</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>gescreent</b></td> <td>-0,1 (0,9)</td> <td>0,1 (1,1)</td> <td>-0,2 (0,9)</td> </tr> <tr> <td><b>Nichtgescreent</b></td> <td>-0,6 (1,1)</td> <td>-0,3 (1,0)</td> <td>-0,5 (0,9)</td> </tr> <tr> <td><b>p</b></td> <td>&lt;0,01</td> <td>n.s.</td> <td>n.s.</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Lungenfunktion (mittlere Differenz der Schätzer und 95%CI)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 Jahre</th> <th>5 Jahre</th> <th>10 Jahre</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>FEV<sub>1</sub></b> (%predicted)</td> <td>Nicht messbar</td> <td>9,0 [2,6-15,4] p&lt;0,01</td> <td>9,4 [0,8-17,9] p&lt;0,05</td> </tr> <tr> <td><b>FVC</b> (%predicted)</td> <td>Nicht messbar</td> <td>8,5 [1,9-15,2] p&lt;0,01</td> <td>8,4 [1,8-15,0] p&lt;0,05</td> </tr> <tr> <td><b>FEF<sub>25-75</sub></b> (% predicted)</td> <td>Nicht messbar</td> <td>21,2 [9,0-33,4] p&lt;0,01</td> <td>9,3 [-5,7-24,2] n.s.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Alle drei Lungenfunktionsparameter sind in der gescreenten Gruppe im Alter von 5 Jahren signifikant besser als in der nichtgescreenten Gruppe. Für den <b>FEF<sub>25-75</sub></b> bestehen nur mit 5 Jahren sig. Unterschiede. Im CXR-Score bestehen keine signifikanter Unterschiede.</p> <p><b>Allgemeiner Gesundheitsindex</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 Jahr</th> <th>5 Jahre</th> <th>10 Jahre</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre	<b>gescreent</b>	-0,4 (1,0)	-0,1 (1,0)	-0,1 (1,1)	<b>Nichtgescreent</b>	-0,8 (1,2)	-0,5 (1,0)	-0,6 (0,9)	<b>p</b>	n.s.	<0,05	<0,05		1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre	<b>gescreent</b>	-0,1 (0,9)	0,1 (1,1)	-0,2 (0,9)	<b>Nichtgescreent</b>	-0,6 (1,1)	-0,3 (1,0)	-0,5 (0,9)	<b>p</b>	<0,01	n.s.	n.s.		1 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	<b>FEV<sub>1</sub></b> (%predicted)	Nicht messbar	9,0 [2,6-15,4] p<0,01	9,4 [0,8-17,9] p<0,05	<b>FVC</b> (%predicted)	Nicht messbar	8,5 [1,9-15,2] p<0,01	8,4 [1,8-15,0] p<0,05	<b>FEF<sub>25-75</sub></b> (% predicted)	Nicht messbar	21,2 [9,0-33,4] p<0,01	9,3 [-5,7-24,2] n.s.		1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre				
	1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre																																																							
<b>gescreent</b>	-0,4 (1,0)	-0,1 (1,0)	-0,1 (1,1)																																																							
<b>Nichtgescreent</b>	-0,8 (1,2)	-0,5 (1,0)	-0,6 (0,9)																																																							
<b>p</b>	n.s.	<0,05	<0,05																																																							
	1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre																																																							
<b>gescreent</b>	-0,1 (0,9)	0,1 (1,1)	-0,2 (0,9)																																																							
<b>Nichtgescreent</b>	-0,6 (1,1)	-0,3 (1,0)	-0,5 (0,9)																																																							
<b>p</b>	<0,01	n.s.	n.s.																																																							
	1 Jahre	5 Jahre	10 Jahre																																																							
<b>FEV<sub>1</sub></b> (%predicted)	Nicht messbar	9,0 [2,6-15,4] p<0,01	9,4 [0,8-17,9] p<0,05																																																							
<b>FVC</b> (%predicted)	Nicht messbar	8,5 [1,9-15,2] p<0,01	8,4 [1,8-15,0] p<0,05																																																							
<b>FEF<sub>25-75</sub></b> (% predicted)	Nicht messbar	21,2 [9,0-33,4] p<0,01	9,3 [-5,7-24,2] n.s.																																																							
	1 Jahr	5 Jahre	10 Jahre																																																							

		<table border="1"> <tr> <td>Shwachman Score</td> <td>2,4 [0,7-4,1] p&lt;0,01</td> <td>3,8 [1,0-4,1] p&lt;0,01</td> <td>5,3 [1,2-9,4] p&lt;0,05</td> </tr> </table> <p>Zu allen Beobachtungszeitpunkten haben die gescreenten Kinder einen signifikant höheren Shwachman-Score als die nichtgescreenten Kinder.</p>	Shwachman Score	2,4 [0,7-4,1] p<0,01	3,8 [1,0-4,1] p<0,01	5,3 [1,2-9,4] p<0,05
Shwachman Score	2,4 [0,7-4,1] p<0,01	3,8 [1,0-4,1] p<0,01	5,3 [1,2-9,4] p<0,05			
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	<p><b>3 Kinder waren im Screening falschnegativ und wurden im Alter von 1,3, 1,4 und 6,8 Jahren diagnostiziert.</b></p> <p><b>Auswertung als Intention to screen.</b></p>				
24	<b>Fazit der Autoren</b>	<p><b>Frühe Behandlung durch frühe Diagnose von CF im Rahmen eines Screening-Programms führt zu verbesserten gesundheitlichen Outcomes in den ersten 10 Lebensjahren.</b></p>				
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, in der Morbiditätsparameter einer im Screening entdeckten Gruppe von CF-Kindern mit einer zeitlich um 3 Jahre versetzten Kontrollgruppe klinisch diagnostizierter Kinder verglichen wird. Alle Kinder wurden im gleichen medizinischen Zentrum behandelt. Nach Angaben der Autoren veränderte sich in diesem Zeitraum die Therapie der Lungenfunktion nicht, in der medikamentösen Behandlung der Pankreasfunktion wurden dagegen Microenzyme eingeführt und zunehmend eine fettreichere Diät empfohlen. Diese Veränderung betraf die frühe Phase der Studie.</p> <p>Die Gruppe der gescreenten Kinder hatte über die 10 Jahre Beobachtungszeit signifikant bessere Lungenfunktionsparameter und bessere Werte im Shwachman-Score. Hinsichtlich Größe und Gewicht als Parameter der körperlichen Entwicklung gab es zu den meisten Zeitpunkten keine Unterschiede zwischen den Gruppen.</p> <p>Die Studie ist mit 60/57 CF-Kindern relativ groß, die Behandlung aller Kinder in einem Zentrum erhöht die Vergleichbarkeit der Gruppen. Es wurde eine Intention-to-Screen Analyse durchgeführt, für den möglichen Confounder PI wurde adjustiert.</p> <p>Durch die zeitversetzte Kontrollgruppe können weitere, von den Autoren nicht genannte Biasquellen nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte keine Korrektur für multiples Testen.</p> <p>Vgl. zur endgültigen Bewertung auch die Studienauswertung zu McKay 2005 (dort Daten bis zu 15 Jahren).</p>				



**Prospektiv vergleichende Kohortenstudie Australien 1/ New South Wales (3/3)**
**Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	McKay KO, Waters DL, Gaskin KL (2005) The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in New South Wales <i>J Pediatr</i> 2005; 147; S.47-50 <b>Hinweis:</b> Gleiche Kohorte wie Waters 1999, hier nur Beobachtungszeitpunkt 15 Jahre ausgewertet. Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> RCT <input checked="" type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input checked="" type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich versetzter Kontrollgruppe <input type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	University of Sydney Evaluation des Neugeborenencreeningprogramms auf Mukoviszidose im Staat New South Wales (Australien), eingeführt 1981 Kein Hinweis auf Interessenskonflikte
6	Fragestellung Zielsetzung	Haben Kinder mit Mukoviszidose, die im Rahmen eines Neugeborenencreenings diagnostiziert wurden, eine höhere Lebenserwartung und einen besseren Gesundheitszustand als Kinder, die aufgrund von klinischen Symptomen diagnostiziert wurden?
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Kinder geboren zwischen Juli 1978 und Juli 1981 (Kontrollgruppe) bzw. Juli 1981 und Juli 1984 (Screening-Gruppe) in New South Wales, die vor Okt. 1995 mit einer Mukoviszidose-Diagnose in das Royal Alexandra Hospital for Children, Sydney überwiesen wurden. Ca. 60% aller CF-Kinder in New South Wa-

		les. Ausgeschlossen wurden 3 CF-Kinder, die vor dem 12. Lebensmonat zu einer anderen Klinik wechselten.
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung, alle Kinder der Population, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Screening-Gruppe (1981-1984): 60 CF-Kinder -4 lost to follow-up Kontrollgruppe (1978-1981): 57 CF-Kinder -2 lost to follow-up Lost to follow-up ist gegenüber der früheren Veröffentlichung geringer geworden.
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Gruppen sind vergleichbar hinsichtlich Geschlechterverhältnis und Anteil mit Mekoniumileus Unterschiede bestehen hinsichtlich des Anteils pankreasinsuffizienter Kinder (PI).
<b>Intervention</b>		
11	Screeningprozedur	IRT/IRT/Schweißtest ohne Angabe von Grenzwerten
12	Vergleichsintervention	Kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten oder Familiengeschichte
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	Zwei parallele Kohorten, Kontrollgruppe durchschnittlich drei Jahre früher geboren als Screeninggruppe
15	Zahl der Zentren	Alle Kinder werden initial im Royal Alexandra Hospital for Children, Sydney behandelt, 17 Kinder wechseln nach dem 2. Geburtstag in eine andere Klinik.
16	Randomisierung	Keine Randomisierung, Geburtszeitpunkt entscheidet über Gruppenzugehörigkeit
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine Randomisierung
18	Verblindung der Behandlung	<i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)?</i> <input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung Die ausgewerteten Daten wurden im Rahmen der jährlichen Routineuntersuchungen der CF-Kinder erhoben.
19	Beobachtungsdauer	Auswertung nach bis zu 15 Jahren
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Routinedaten im Behandlungsverlauf des Kindes Mortalität Lungenfunktion FEV <sub>1</sub> (forced expiratory volume in one second) FEF <sub>25-75</sub> (forced expiratory flow rate in the middle of forced vital capacity) FVC (forced vital capacity) Körperliche Entwicklung

		<b>Chest x-ray score (CXR-Score)</b> <b>Shwachman clinical score</b> <b>Größe in cm</b> <b>Gewicht</b> <b>Pankreasfunktion</b> <b>Fettgehalt im Stuhl und/oder Pankreas-Stimulationstest (nur bei einem Teil der Kinder gemessen)</b> <b>Die anthropometrischen Daten wurden für Alter und Geschlecht transformiert, um sie vergleichbar zu machen.</b>																					
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Unterscheidung von primären und sekundären Zielvariablen																					
22	Ergebnisse	<p><b>Ergebnisse am Messzeitpunkt 15 Jahre:</b></p> <p><b>Mortalität:</b></p> <p><b>Gescreente Gruppe:</b> 4/60 (4 lost to follow-up)</p> <p><b>Nichtgescreente Gruppe:</b> 7/57 (2 lost to follow-up)</p> <p><b>Unterschiede in der weiteren Entwicklung</b> (alle Werte adjustiert für Pankreasfunktion)</p> <p><b>Größe und Gewicht</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>15 Jahre</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Größe SDS</td> <td>0,4 [-0,1-0,9]</td> <td>n.s.</td> </tr> <tr> <td>Gewicht SDS</td> <td>0,3 [-0,1-0,8]</td> <td>n.s.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nach 15 Jahren bestand für die Variablen Größe und Gewicht kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.</p> <p><b>Lungenfunktion (mittlere Differenz der Schätzer und 95%CI)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>15 Jahre</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>FEV<sub>1</sub></b> (%predicted)</td> <td>12,3 [2,9-21,1]</td> <td>&lt;0,01</td> </tr> <tr> <td><b>FVC</b> (%predicted)</td> <td>12,6[3,7-21,5]</td> <td>&lt;0,01</td> </tr> <tr> <td><b>FEF<sub>25-75</sub></b> (% predicted)</td> <td>23,3 [7,9-37,84]</td> <td>&lt;0,01</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Alle drei Lungenfunktionsparameter sind in der gescreenten Gruppe im Alter von 15 Jahren signifikant besser als in der nichtgescreenten Gruppe. Der Unterschied hat sich gegenüber den Altersgruppen 5 und 10 Jahre vergrößert.</b></p> <p><b>Im Gegensatz zu den jüngeren Altersgruppen besteht im Alter von 15 Jahren auch im CXR-Score ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.</b></p>		15 Jahre	p	Größe SDS	0,4 [-0,1-0,9]	n.s.	Gewicht SDS	0,3 [-0,1-0,8]	n.s.		15 Jahre	p	<b>FEV<sub>1</sub></b> (%predicted)	12,3 [2,9-21,1]	<0,01	<b>FVC</b> (%predicted)	12,6[3,7-21,5]	<0,01	<b>FEF<sub>25-75</sub></b> (% predicted)	23,3 [7,9-37,84]	<0,01
	15 Jahre	p																					
Größe SDS	0,4 [-0,1-0,9]	n.s.																					
Gewicht SDS	0,3 [-0,1-0,8]	n.s.																					
	15 Jahre	p																					
<b>FEV<sub>1</sub></b> (%predicted)	12,3 [2,9-21,1]	<0,01																					
<b>FVC</b> (%predicted)	12,6[3,7-21,5]	<0,01																					
<b>FEF<sub>25-75</sub></b> (% predicted)	23,3 [7,9-37,84]	<0,01																					

		<p><b>Allgemeiner Gesundheitsindex</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>15 Jahre</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Shwachman Score</td> <td>7,0 [0,2-13,8]</td> <td>&lt;0,05</td> </tr> </tbody> </table> <p>Auch mit 15 Jahren besteht ein signifikanter Unterschied im Shwachman-Score zugunsten der gescreenten Kinder zwischen den Gruppen. Der Unterschied hat sich im Vergleich zu den früheren Messzeitpunkten vergrößert.</p>		15 Jahre	p	Shwachman Score	7,0 [0,2-13,8]	<0,05
	15 Jahre	p						
Shwachman Score	7,0 [0,2-13,8]	<0,05						
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	<p>3 Kinder waren im Screening falschnegativ und wurden im Alter von 1,3, 1,4 und 6,8 Jahren diagnostiziert. Auswertung als Intention to screen.</p>						
24	<b>Fazit der Autoren</b>	<p>Frühe Behandlung durch frühe Diagnose von CF im Rahmen eines Screening-Programms führt zu verbesserten gesundheitlichen Outcomes in den ersten 15 Lebensjahren.</p>						
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p><b>Waters 1999 und McKay 2005</b></p> <p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie, in der Morbiditätsparameter einer im Screening entdeckten Gruppe von CF-Kindern mit einer zeitlich um 3 Jahre versetzten Kontrollgruppe klinisch diagnostizierter Kinder verglichen wird. Alle Kinder wurden im gleichen medizinischen Zentrum behandelt. Nach Angaben der Autoren veränderte sich in diesem Zeitraum die Therapie der Lungenfunktion nicht, in der medikamentösen Behandlung der Pankreasfunktion wurden dagegen Microenzyme eingeführt und zunehmend eine fettreichere Diät empfohlen. Diese Veränderung betraf die frühe Phase der Studie.</p> <p>Die Gruppe der gescreenten Kinder hatte über die 15 Jahre Beobachtungszeit signifikant bessere Lungenfunktionsparameter und bessere Werte im Shwachman-Score. Der Unterschied zwischen den Gruppen vergrößert sich mit zunehmendem Alter. Hinsichtlich Größe und Gewicht als Parameter der körperlichen Entwicklung gab es zu den meisten Zeitpunkten und auch nach 15 Jahren, keine Unterschiede zwischen den Gruppen.</p> <p>Die Studie ist mit 60/57 CF-Kindern relativ groß, die Behandlung aller Kinder in einem Zentrum erhöht die Vergleichbarkeit der Gruppen. Es wurde eine Intention-to-Screen Analyse durchgeführt, für den möglichen Confounder PI wurde adjustiert.</p> <p>Die Studienergebnisse können aufgrund des Studientyps nur eingeschränkt als Hinweis auf einen Nutzen eines Screenings auf CF gewertet werden. Durch die zeitversetzte Kontrollgruppe können weitere, von den Autoren nicht genannte Biasquellen nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte keine Korrektur für multiples Testen.</p>						



9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Screening-Gruppe (1982-1985): 28 CF-Kinder Kontrollgruppe (1980-1983): 23 CF-Kinder												
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Gruppen sind vergleichbar hinsichtlich Geschlechterverhältnis												
<b>Intervention</b>														
11	Screeningprozedur	IRT/IRT/Schweißtest ohne Angabe von Grenzwerten												
12	Vergleichsintervention	Kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten oder Familiengeschichte												
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Keine												
14	Studiendesign	Zwei parallele Kohorten, Kontrollgruppe durchschnittlich zwei Jahre früher geboren als Screeninggruppe												
15	Zahl der Zentren	Unklar, die Patienten werden allerdings durch zentralisiertes und standardisiertes Managementprogramm betreut												
16	Randomisierung	Keine Randomisierung, Geburtszeitpunkt entscheidet über Gruppenzugehörigkeit												
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Keine Randomisierung												
18	Verblindung der Behandlung	<i>Erfolgte eine Verblindung der Behandlung (bitte ankreuzen)?</i> <input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung Die ausgewerteten Daten wurden durch retrospektive Auswertung der Patientenakten sowie schriftliche Befragung der Eltern erhoben.												
19	Beobachtungsdauer	Retrospektive Auswertung der Dokumentation und Elternbefragung für die ersten zwei Lebensjahre der Kinder												
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Routinedaten im Behandlungsverlauf des Kindes Anzahl der Atemwegsinfektionen mit Behandlung in den ersten 2 Lebensjahren Krankenhauseinweisung aufgrund CF-relevanter Erkrankungen, Krankenhaustage, Einweisung in andere Krankenhäuser werden durch Elternbefragung erhoben Ausgeschlossen, Krankenhausaufenthalte direkt nach der Geburt, Primärbehandlung des Mekoniumileus												
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Nur primäre Zielvariable												
22	Ergebnisse	<p><b><u>Ausschluss Kinder mit Mekoniumileus:</u></b></p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">Atemwegsinfektionen mit Behandlung in den ersten 2 Lebensjahren</td> </tr> <tr> <td><b>Gescreent N=28</b></td> <td>bis 2</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td></td> <td>3-10</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td></td> <td>&gt;10</td> <td>-</td> </tr> </table>		Atemwegsinfektionen mit Behandlung in den ersten 2 Lebensjahren		<b>Gescreent N=28</b>	bis 2	19		3-10	9		>10	-
	Atemwegsinfektionen mit Behandlung in den ersten 2 Lebensjahren													
<b>Gescreent N=28</b>	bis 2	19												
	3-10	9												
	>10	-												

		<table border="1"> <tr> <td rowspan="3"><b>Nichtgescreent</b> <b>N=23</b></td> <td>bis 2</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>3-10</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>&gt;10</td> <td>2</td> </tr> </table> <p>Die Kinder ohne Mekoniumileus der Screeninggruppe hatten in ihren ersten zwei Lebensjahren signifikant weniger Atemwegsinfektionen mit Behandlung als die Kinder der nichtgescreenten Gruppe.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Krankenhauseinweisungen in den ersten 2 Lebensjahren</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3"><b>Gescreent</b> <b>N=28</b></td> <td>bis 2</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>3-5</td> <td>41* (4)</td> </tr> <tr> <td>6-10</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"><b>Nichtgescreent</b> <b>N=23</b></td> <td>bis 2</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>3-5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>6-10</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>Es handelt sich hier offensichtlich um einen Druckfehler, gemeint sind wahrscheinlich 4</p> <p>Bei der Anzahl der Krankenhauseinweisungen gibt es keinen Unterschied zwischen gescreenter und nichtgescreenter Gruppe.</p>	<b>Nichtgescreent</b> <b>N=23</b>	bis 2	9	3-10	12	>10	2		Krankenhauseinweisungen in den ersten 2 Lebensjahren		<b>Gescreent</b> <b>N=28</b>	bis 2	20	3-5	41* (4)	6-10	4	<b>Nichtgescreent</b> <b>N=23</b>	bis 2	16	3-5	5	6-10	2
<b>Nichtgescreent</b> <b>N=23</b>	bis 2	9																								
	3-10	12																								
	>10	2																								
	Krankenhauseinweisungen in den ersten 2 Lebensjahren																									
<b>Gescreent</b> <b>N=28</b>	bis 2	20																								
	3-5	41* (4)																								
	6-10	4																								
<b>Nichtgescreent</b> <b>N=23</b>	bis 2	16																								
	3-5	5																								
	6-10	2																								
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	Nicht berichtet																								
24	<b>Fazit der Autoren</b>	Frühe Behandlung durch frühe Diagnose von CF im Rahmen eines Screening-Programms führt zu weniger behandlungsbedürftigen Atemwegsinfektionen.																								
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, die die Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen und die Anzahl von behandlungsbedürftigen Atemwegsinfektionen einer im Screening entdeckten Gruppe von CF-Kindern mit einer zeitlich um 2 Jahre versetzten Kontrollgruppe klinisch diagnostizierter Kinder vergleicht.</p> <p>Die Gruppe der gescreenten Kinder ohne Mekoniumileus hatten in den ersten zwei Lebensjahren signifikant weniger behandlungsbedürftige Atemwegsinfektionen. Bei der Anzahl der Krankenhauseinweisungen gab es keinen Unterschied zwischen gescreenter und nichtgescreenter Gruppe.</p> <p>Die Berichtsqualität der Studie entspricht nicht mehr heutigen Anforderungen. Durch die zeitversetzte Kontrollgruppe können Biasquellen nicht ausgeschlossen werden. Es erfolgte keine Korrektur für multiples Testen.</p> <p>Aufgrund der methodischen Mängel und des Studientyps keine valide Aussage zum Nutzen des Screenings möglich.</p>																								

## Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie Frankreich (1/2)

## Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Siret D, Branger B, Storni V, Bretaudeau G, Dagonne M, Moisan-Petit V, David V, Picherot G, Rault G, Roussey M .</p> <p>Le dépistage neonatal systematique ameliore-t-il le pronostic de la mucoviscidose? Etude comparative de deux cohortes en Bretagne et en Loire-Atlantique avec un recul de dix ans. [Does neonatal screening of cystic fibrosis affect outcome? Comparative study of two cohorts in Brittany and Loire-Atlantique with follow-up after ten years]. Arch Pediatr 2000; 7 (11): 1154-62.</p> <p>Peer review    Ja    <input type="checkbox"/> unklar  Nein    <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen), hier Registerdaten <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	keine Angabe
6	Fragestellung Zielsetzung	Beeinflusst CF-Screening das klinische Outcome?
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Alle Patienten mit CF, die zwischen dem 1. Januar 1989 und 31. Dezember 1997 geboren wurden in den Regionen Brittany (systematisches CF-Screening) und Loire-Atlantique (kein Screening)</p> <p>Ausschlusskriterium: Kinder mit Mekoniumileus (MI)</p>
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	<p>keine Power-Berechnung, alle Kinder der Population, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen.</p> <p>300.070 Geburten in Brittany (CF-Fälle 90)  112.770 Geburten in Loire-Atlantique (CF-Fälle 42)</p>



9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>1. Screening-Gruppe: 77 CF-Patienten</p> <p>2. Kontroll-Gruppe ohne Screening: 32 CF-Patienten</p> <p>Ausgeschlossen wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 Kinder mit MI (8 Brittany, 10 Loire-Atlantique)</li> <li>• 5 Kinder in Brittany (falschnegativ im Screening)</li> </ul>								
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Laut Tabelle 1 in wesentlichen Merkmalen (z.B. Gestationsalter, Gewicht und Größe bei Geburt, Anzahl der Kinder mit $\Delta F508$ Mutationen) vergleichbar								
<b>Intervention</b>										
11	Screeningprozedur	IRT/IRT/Schweißtest von 1988 bis 1995 (erste IRT-Messung am 3. Lebenstag) ab 1995 IRT/DNA/Schweißtest								
12	Vergleichsintervention	Kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten, Konfirmation durch Schweißtest								
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-								
14	Studiendesign	retrospektive Analyse								
15	Zahl der Zentren	Keine Angabe								
16	Randomisierung	Hier nicht relevant								
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant								
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung Die ausgewerteten Daten wurden retrospektiv erhoben.								
19	Beobachtungsdauer	bis zu 9 Jahren								
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>Routinedaten im Behandlungsverlauf des Kindes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Z-Scores für Größe, Gewicht</li> <li>• Shwachman-Score</li> <li>• Brasfield-Score (Röntgen-Score)</li> <li>• Erstinfektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• FEV<sub>1</sub>, FVO, MEF (für Kinder <math>\geq 5</math> Jahre)</li> <li>• Anzahl Krankenhausaufenthalte</li> <li>• Therapienotwendigkeit (z.B. i.V. Antibiose)</li> <li>• Mortalität</li> </ul>								
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Unterscheidung von primären und sekundären Zielvariablen								
22	Ergebnisse	<p><i>Ein Vergleich der Routinedaten fand jährlich statt. Ein Großteil der Ergebnisse in der Studie wird allerdings nur graphisch dargestellt, es fehlen daher relevante (nachvollziehbare) Zahlenangaben. In nachfolgender Tabelle bleiben entsprechende Felder leer. In der Spalte p-Value werden trotzdem entsprechende deskriptive Angaben aus dem Ergebnisteil aufgeführt.</i></p> <p>Mittelwerte mit Angabe des p-Wertes für Screening- versus Kontrollgruppe</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 10%;">Scree-</th> <th style="width: 10%;">Kontrol-</th> <th style="width: 30%;">p-Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Scree-	Kontrol-	p-Value				
	Scree-	Kontrol-	p-Value							

		ning	le	
				Größe Z-Score <0.05 bei 1 und 3 Jahren
				Gewicht Z-Score <0.05 bei 1 Jahr
				Brasfield-Score Signifikant besser für Screening-Gruppe im Alter von 4 sowie 6-9 Jahre
				Shwachman Score Signifikant besser für Screening-Gruppe im Alter von 1-9 Jahre
				FVC Nicht signifikant
				FEV <sub>1</sub> Nicht signifikant
				MEF (median expiratory flow) Nicht signifikant
		32%	38%	Erstinfektion mit <i>P. aeruginosa</i> n.s.
		8%	12%	Chronische Infektion mit <i>P. aeruginosa</i> n.s.
		0	3	Todesfälle n.s.
		35%	38%	IV-Antibiose (Frequenz) n.s.
		40%	84%	Krankenhaus-aufenthalte <10 <sup>-4</sup>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Recall-Rate in Screening-Population 0.2%, Detektion von Heterozygoten 0.1%		
24	Fazit der Autoren	Die Homogenität der beiden Populationen und ihr Follow-up zeigen trotz geringer Fallzahlen und retrospektivem Ansatz einige Vorteile des Neugeborenen-Screenings, die bereits in anderen Ländern, die ein Screening praktizieren, gefunden wurden. Dies führt uns zu einer allgemeinen Empfehlung für ein Screening. Dieses sollte ein Follow-up der gescreenten Kinder in CF-Zentren beinhalten, um die meisten Vorteile zu erreichen.		
25	Abschließende Bewertung	Diese Publikation sollte in Zusammenhang mit einer Nachfolgepublikation mit zum Großteil überlappenden Kohorten (Screening und Kontrollgruppe) von Siret_2003_id_21 betrachtet werden (dort bis zu 10 Jahre Nachverfolgung, hier 9 Jahre). Die Abschließende Bewertung findet sich dort.		

## Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie Frankreich (2/2)

## Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagonne M, David V, de Braekeleer M, Moisan-Petit V, Picherot G, Rault G, Storni V, Roussey M.</p> <p>Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). <i>Pediatr Pulmonol</i> 2003; 35 (5): 342-9.</p> <p>Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	keine Angabe
6	Fragestellung Zielsetzung	Vergleich der Outcomes von CF-positiven, die im Screening entdeckt wurden versus klinisch symptomatisch entdeckten Fällen (10jährige retrospektive Studie)
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Alle Patienten mit CF, die zwischen dem 1. Januar 1989 und 31. Dezember 1998 geboren wurden in den Regionen Brittany (systematisches CF-Screening) und Loire-Atlantique (kein Screening)</p> <p>Ausschlusskriterium: Kinder mit Mekoniumileus (MI)</p>
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	<p>keine Power-Berechnung, alle Kinder der Population, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen.</p> <p>335.191 Geburten in Brittany (CF-Fälle 112) 139.482 Geburten in Loire-Atlantique (CF-Fälle 46)</p>
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten	3. Screening-Gruppe: 77 CF-Patienten

	ten mit und ohne ausgewertete Daten.	<b>4. Kontroll-Gruppe ohne Screening: 36 CF-Patienten</b> <b>Ausgeschlossen wurden:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 Kinder mit MI (14 Brittany, 10 Loire-Atlantique)</li> <li>• 21 Kinder in Brittany (6 Umzug, 5 im Screening falschnegative, 4 Todesfälle – ohne Zusammenhang mit CF, 6 positiv gescreente Kinder - asymptomatisch und normaler Schweißtest)</li> </ul>
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Laut Tabelle 1 in wesentlichen Merkmalen (z.B. Gestationsalter, Gewicht und Größe bei Geburt, Anzahl der Kinder mit $\Delta F508$ Mutationen) vergleichbar
<b>Intervention</b>		
11	Screeningprozedur	IRT/IRT/Schweißtest von 1988 bis 1995 (erste IRT-Messung am 3. Lebensstag) ab 1995 IRT/DNA/Schweißtest
12	Vergleichsintervention	Kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten, Konfirmation durch Schweißtest
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
14	Studiendesign	retrospektive Analyse
15	Zahl der Zentren	Keine Angabe, beschrieben wird Abstimmung des klinischen und therapeutischen Managements in beiden Regionen vor Beginn der Studie, regelmäßige „Netzwerk“-Treffen alle 6 Monate
16	Randomisierung	Hier nicht relevant
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Nein, offene Behandlung</b> Die ausgewerteten Daten wurden retrospektiv erhoben.
19	Beobachtungsdauer	bis zu 10 Jahren
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<b>Routinedaten im Behandlungsverlauf des Kindes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Z-Scores für Größe, Gewicht</li> <li>• Shwachman-Score</li> <li>• Brasfield-Score (Röntgen-Score)</li> <li>• Erstinfektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• FEV<sub>1</sub>, FVO, MEF (für Kinder <math>\geq 5</math> Jahre)</li> <li>• Anzahl Krankenhausaufenthalte</li> <li>• Therapienotwendigkeit (z.B. i.V. Antibiose)</li> <li>• Mortalität</li> </ul>
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Unterscheidung von primären und sekundären Zielvariablen
22	Ergebnisse	<i>Ein Vergleich der Routinedaten fand jährlich statt. Ein Großteil der Ergebnisse in der Studie wird allerdings nur graphisch dargestellt, es fehlen daher relevante (nachvollziehbare) Zahlenangaben. In nachfolgender Tabelle bleiben entsprechende Felder leer. In der Spalte p-Value werden trotzdem entsprechende deskriptive Angaben aus dem Ergebnisteil aufgeführt.</i>

		<b>Mittelwerte mit Angabe des p-Wertes für Screening- versus Kontrollgruppe</b>			
		<b>Screening</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>p-Value</b>	
		<b>Größe Z-Score</b>		<0.05 bei 1, 3 und 5 Jahren	
		<b>Gewicht Z-Score</b>		<0.05 bei 1 und 8 Jahren	
		<b>Brasfield-Score</b>	22.5 (n=4)	17.4 (n=7)	<0.01 (Anmerkung: Alter bei Erhebung lt. Abb. 4 10 Jahre, zu diesem Zeitpunkt nur 4 bzw. 7 Kinder unter Beobachtung)
		<b>Shwachman Score</b>	92 (n=5)	81 (n=7)	<0.05 (Anmerkung: Alter bei Erhebung lt. Abb. 3 10 Jahre, zu diesem Zeitpunkt nur 5 bzw. 7 Kinder unter Beobachtung)
		<b>FVC</b>			Nicht signifikant
		<b>FEV<sub>1</sub></b>			Nicht signifikant
		<b>MEF</b> (median expiratory flow)			Nicht signifikant
		<b>Erstinfektion mit <i>P. aeruginosa</i></b>	43%	42%	=0.90 (n.s.)
		<b>Chronische Infektion mit <i>P. aeruginosa</i></b>	10%	11%	=0.57 (n.s.)
		<b>Todesfälle</b>	0	3	<0.05 (im Widerspruch zu Siret_2000_id_295)
		<b>IV-Antibiose (Frequenz)</b>	40%	39%	=0.88 (n.s.)
		<b>Krankenhausaufenthalte</b>	49%	86%	<10 <sup>-4</sup>
<b>23</b>	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	<b>Recall-Rate in Screening-Population 0.2%, Detektion von Heterozygoten 0.1%</b>			
<b>24</b>	<b>Fazit der Autoren</b>	"Given the homogeneity in the characteristics and the follow-up of both populations, the benefits in terms of nutrition and clinical well-being of neonatal screening appear to be clear, thus confirming the advantages of its general implementation."			
<b>25</b>	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie mit geographisch getrennten Kohorten, die die Outcomes von CF-positiven, die im Screening entdeckt wurden versus klinisch symptomatisch entdeckten Fällen über zehn Jahre retrospektiv vergleicht.</p> <p>Im Ergebnis finden sich zu einigen (allerdings nicht allen) Zeitpunkten signifikante Unterschiede zugunsten der gescreenten Gruppe bei Gewicht und Größe. Beim patientenrelevanten Endpunkt Lungenfunktion (Infektion mit <i>P. aeruginosa</i> und Lungen-</p>			

		<p>funktionsparameter) waren keine Unterschiede zwischen den Kohorten zu beobachten.</p> <p>Die Studie weist methodische Mängel auf, u.a. erfolgte keine Anpassung des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen und es fehlen Zahlenangaben zu diversen Outcomes.</p> <p>Aufgrund des Studiendesigns und der mangelnden Berichtsqualität sind keine validen Aussagen zum Nutznachweis des Screenings auf CF möglich.</p>
--	--	---

**Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie Italien 1/Venezien-Sizilien (1/1)**
**Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Mastella G, Zanolla L, Castellani C, Altieri S, Furnari M, Giglio L, Lombardo M, Miano A, Sciuto C, Pardo F, Magazzu G. Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. <i>Pancreatology</i> 2001; 1 (5): 531-7 Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Studie wurde finanziell unterstützt durch italienisches Ministerium für Public Health, die italienische CF-Research-Foundation und die „Azienda Ospedaliera die Verona“
6	Fragestellung Zielsetzung	Ergebnisse zweier Beobachtungsstudien zum klinischen Langzeitbenefit des CF-Screenings
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<u>Studie 1:</u> CF-Patienten geboren zwischen 1973 bis 1981 wurden anhand der Modalität der Diagnose in 4 Gruppen eingeteilt <u>Studie 2:</u> CF-Patienten geboren zwischen 1983 bis 1992 (1 Kohorte aus Screening-Region, 1 Kohorte aus Region ohne Screening)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung <u>Studie 1:</u> alle CF-Patienten zwischen September 1973 und Dezember 1981 geboren, in 4 Regionen im Nordosten Italiens, die an 3 Zentren behandelt und beobachtet wurden <u>Studie 2:</u> alle zwischen Juli 1983 und Juni 1992 in Venetien bzw. Sizilien geborenen CF-Kinder, unabhängig von der Modalität der Diagnose
9	Anzahl der einge-	<u>Studie 1:</u>

	schlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gruppe Screening mit Mekoniumtest n=58</li> <li>2. Gruppe Mekoniumileus n=45 (hier auch Screening-positive, die MI hatten)</li> <li>3. Gruppe symptomatische Diagnose mit Pankreasinsuffizienz n=75</li> <li>4. Gruppe symptomatische Diagnose ohne Pankreasinsuffizienz n=19 (hier auch 8 falsch negative im Screening eingeschlossen)</li> </ol> <p><b>Studie 2:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kohorte (Region mit CF-Screening, Venetien) n=126</li> <li>2. Kohorte (Region ohne Screening, jedoch Programm zur Frühdiagnose anhand von Symptomen etabliert, Sizilien) n=152</li> </ol>
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	<p><b>Studie 1:</b> Vergleichbarkeit anhand der Daten unklar, die Gescreenten, die nachträglich in andere Gruppen eingeschlossen wurden, können erhebliche Ergebnisverzerrungen auslösen</p> <p><b>Studie 2:</b> laut Autoren vergleichbar, keine Detaildarstellung, daher nicht zu bewerten</p>
<b>Intervention</b>		
11	Screeningprozedur	<p><b>Studie 1:</b> Bestimmung Albumin im Mekonium (Flächendeckung in 2 Regionen, Venetien und Trentino, ab Ende 1978)</p> <p><b>Studie 2:</b> IRT-Screening (hier keine weitere Angabe)</p>
12	Vergleichsintervention	<p><b>Studie 1:</b> kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten</p> <p><b>Studie 2:</b> kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten, allerdings Programm zur Frühdiagnose anhand von Symptomen etabliert (keine weitere Angabe zum Procedere)</p>
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine
14	Studiendesign	<p>Studie 1: retrospektive Beobachtungsstudie</p> <p>Studie 2: zwei parallele regionale Kohorten</p>
15	Zahl der Zentren	<p>Studie 1: 3</p> <p>Studie 2: unklar</p>
16	Randomisierung	Hier nicht relevant
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung Unklar wie die ausgewerteten Daten erhoben wurden
19	Beobachtungsdauer	<p>Im folgenden Darstellungen wird <u>ausschließlich auf Studie 2</u> Bezug genommen (aufgrund schlechter Sensitivität und Spezifität des Mekoniumtests und daher eingeschränkter Aussagekraft des Vergleiches der 4 eingeteilten Gruppen):</p> <p><b>Studie 2:</b> bis zu 16 Jahre</p>
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<b>Studie 2:</b> Überleben, Gewicht, Größe, BMI



21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Unterscheidung von primären und sekundären Zielvariablen						
22	Ergebnisse	<p>Ergebnisse nur von Studie 2 dargestellt (siehe Kommentar in Feld 19)</p> <p><b>Mortalität</b></p> <table border="1" data-bbox="587 443 1394 591"> <thead> <tr> <th data-bbox="587 443 858 517">Region mit CF-Screening</th> <th data-bbox="858 443 1129 517">Region ohne CF-Screening</th> <th data-bbox="1129 443 1394 517">Analyse Überleben mit Kaplan-Meier</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="587 517 858 591">2 Todesfälle (1,6%)</td> <td data-bbox="858 517 1129 591">18 Todesfälle (11,8%)</td> <td data-bbox="1129 517 1394 591">Chi-Quadrat = 11,2; p=0,0008,</td> </tr> </tbody> </table> <p>Daten zu den Z-Scores für Gewicht und Größe liegen nur als Abbildung vor, bei der in 2-Jahresperioden vergleichend die Daten der Screening-Kohorte und der Nicht-Screening-Kohorte dargestellt sind. Laut Text zu allen Zeitpunkten signifikant bessere Werte in Screening-Gruppe (p mindestens &lt;0,05).</p> <p>Der BMI (nicht in Abbildung dargestellt) unterschied sich zwischen den Kohorten nicht.</p>	Region mit CF-Screening	Region ohne CF-Screening	Analyse Überleben mit Kaplan-Meier	2 Todesfälle (1,6%)	18 Todesfälle (11,8%)	Chi-Quadrat = 11,2; p=0,0008,
Region mit CF-Screening	Region ohne CF-Screening	Analyse Überleben mit Kaplan-Meier						
2 Todesfälle (1,6%)	18 Todesfälle (11,8%)	Chi-Quadrat = 11,2; p=0,0008,						
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Keine Angabe						
24	Fazit der Autoren	Obwohl Beobachtungsstudien keine definitive Evidenz für ein CF-Screening liefern können, weisen die Daten der vorliegenden zwei Studien deutlich auf ein besseres klinisches Outcome von CF-Patienten hin, die in einer Region mit Screening geboren werden.						
25	Abschließende Bewertung	<p>Beobachtungsstudie mit zwei geographisch getrennten Kohorten, die den Langzeitbenefit eines CF-Screenings (Studie 2) untersucht.</p> <p>Das Ergebnis zeigt einen signifikanten Benefit bei den primären patientenrelevanten Endpunkten Mortalität und allgemeine Morbidität (Größe und Gewicht) bei Kindern mit CF in einer Region mit implementierten Screening vs. einer Region ohne CF-Screening jedoch mit etablierten Programm zur Früherkennung.</p> <p>Ob Screening- und Kontrollkohorte vergleichbar sind, ist aufgrund fehlender Angaben in der Studie nicht zu bewerten. Zudem fehlen Angaben zur jeweiligen Behandlung in den untersuchten Regionen. Die beobachtete Mortalität in der sizilianischen Kohorte erscheint im internationalen Vergleich ungewöhnlich hoch und bleibt letztlich ungeklärt. Nähere Angaben zu den Todesfällen finden sich nicht.</p> <p>Die Autoren bezeichnen die Daten als vorläufig, weitere Auswertungen (bezüglich Outcomes zur Lungenfunktion) werden angekündigt, sind bislang allerdings unpubliziert.</p> <p>Aufgrund des Studiendesigns und der mangelnden Berichtsqualität sind keine abschließenden Aussagen zum Nutznachweis des Screenings auf CF möglich. Das signifikant verbesserte Überleben in der gescreenteten Kohorte kann nur eingeschränkt als Hinweis auf einen Nutzen des CF-Screenings interpretiert werden.</p>						

## Retrospektiv vergleichende Kohortenstudie Italien 2/ Piemont (1/1)

## Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Baussano I, Tardivo I, Bellezza-Fontana R, Forneris MP, Lezo A, Anfossi L, Castello M, Aleksandar V, Bignamini E. Neonatal screening for cystic fibrosis does not affect time to first infection with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Pediatrics</i> 2006; 118 (3): 888-95. <i>Peer review</i> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Unterstützt durch "Associazione per la lotta alla Fibrosi Cistica, Piemonte e Valle d'Aosta"
6	Fragestellung Zielsetzung	Der Effekt des Neugeborenen Screenings auf den Zeitpunkt der Erstbesiedlung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Kinder geboren zwischen 1. Januar 1997 und 30. Juni 2004 der Region Piemont in Italien und behandelt in einem Zentrum (Regional Reference Centre for Cystic Fibrosis, RRCCF), Einführung des Screenings 2000  <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nachgewiesene Infektion innerhalb von 60 Tagen nach symptomatischer CF-Diagnose</li> <li>• im Screening falschnegativ eingestufte Kinder</li> <li>• Kinder die &lt; 1 Jahr nachverfolgt wurden</li> </ul>
8	Anzahl der zu behan-	nachträgliche Power-Berechnung ergab für in die Studie einge-

	delnden Patienten	schlossene Fallzahl eine Power von < 10%										
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	im Zentrum in obigen Zeitraum diagnostiziert 84 Kinder, 13 mit Ausschlusskriterien (siehe Feld 7) Insgesamt 71 Kinder in Studie aufgenommen: Screening-Gruppe: 44 Kinder (historische) Kontrollgruppe: 27 Kinder										
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Tabellarische Übersicht (Tabelle 2) vorhanden, soweit angegeben keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen (z.B. Anzahl der Kinder mit Mekoniumileus, Anzahl der Kinder mit Pankreasinsuffizienz)										
11	Screeningprozedur	IRT/DNA/Schweißtest erste IRT-Bestimmung an getrocknetem Fersenblut (Grenzwert IRT $\geq$ 60ng/ml) falls positiv DNA-Mutationsanalyse falls Mutationen entdeckt Konfirmation durch Schweißtest, falls keine Mutationen nachgewiesen erneute IRT-Bestimmung										
12	Vergleichsintervention	Kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten Konfirmation durch Schweißtest										
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	keine										
14	Studiendesign	Beobachtungsstudie mit vorher / nachher Vergleich										
15	Zahl der Zentren	1 Zentrum (RRCCF verfolgt >90% der ab 1997 diagnostizierten CF-Kinder in dieser Region nach)										
16	Randomisierung	Hier nicht relevant										
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant										
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung Monatliche Routine-Untersuchung im RRCCF. Hierbei auch Untersuchung auf Infektionen der unteren Atemwege und falls erforderlich weitere Untersuchungen.										
19	Beobachtungsdauer	Mindestens 1 Jahr, Follow-up-Periode bis 30. September 2005										
20	Erhebung der primären Zielkriterien	erste Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Identifikation der Mikroorganismen aus Rachenabstrich oder Aspirat										
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	-										
22	Ergebnisse	<p>Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: Nonparametrische und semiparametrische Überlebensanalysen zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen Screening-Gruppe und historischer Kontrollgruppe. In Cox-Analyse war nur die Notwendigkeit einer Pankreasenzym-Supplementierung mit einem signifikant höheren Risiko für <i>eine P. aeruginosa</i> Infektion assoziiert.</p> <table border="1" data-bbox="582 1937 1404 2016"> <tr> <td colspan="4">Mediane Zeit bis Erstinfektion nach Diagnosestellung</td> </tr> <tr> <td>Screening-Gruppe</td> <td>Historische Kon-</td> <td>p</td> <td></td> </tr> </table>			Mediane Zeit bis Erstinfektion nach Diagnosestellung				Screening-Gruppe	Historische Kon-	p	
Mediane Zeit bis Erstinfektion nach Diagnosestellung												
Screening-Gruppe	Historische Kon-	p										

			<b>trolle</b>	
		183 d (35-951)	448 d (53-2170)	0,05
		<b>Medianes Alter der Kinder bei Erstinfektion mit <i>P. aeruginosa</i></b>		
		<b>Screening-Gruppe</b>	<b>Historische Kontrolle</b>	<b>p</b>
		201 d (63-921)	511 d (61-2858)	keine Angabe
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	<b>Keine Angabe</b>		
24	<b>Fazit der Autoren</b>	<p><b>Conclusion im Abstract:</b>                      “The results of the study suggest that health authorities should regard newborn screening for cystic fibrosis as an opportunity to improve care and outcomes among affected children and shift the focus from whether it is appropriate to screen to how to optimize biomedical and psychosocial outcomes of screening.”</p> <p><b>Conclusion im Text:</b>                      “We think that this study supports the suggestion that public health authorities should focus on implementation methods of the NBS system in settings where infection-transmission-control practices are safely implemented, rather than on the legitimacy of the NBS program.”</p>		
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Das Fazit der Autoren mit den Ergebnissen dieser Studie nicht nachvollziehbar.</p> <p>Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie mit vorher/nachher Vergleich, die den Effekt des Neugeborenen Screenings auf den Zeitpunkt der Erstbesiedelung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> untersucht.</p> <p>Die mediane Zeit bis zur Erstbesiedelung mit <i>P. aeruginosa</i> war bei Kindern mit CF im Screening signifikant kürzer als bei klinisch entdeckten Fällen (historische Kontrollgruppe). Nonparametrische und semiparametrische Überlebensanalysen zeigen allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen Screening-Gruppe und historischer Kontrollgruppe.</p> <p>Aufgrund des Studiendesigns, der mangelnden Berichtsqualität und der fehlenden Power sind keine abschließenden Aussagen zum Nutznachweis des Screenings auf CF möglich. Ein Schadenspotential durch frühere Infektion gescreenter Kinder mit <i>P. aeruginosa</i> kann nicht ausgeschlossen werden.</p>		

## 14.4 Registerstudien

### Registerstudie Italien (1/1)

#### Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, Iansa P, Callegaro A, Valsecchi MG.</p> <p>Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. <i>Am J Epidemiol</i> 2002; 156 (5): 397-401. PM: 12196308.</p> <p>Peer review    Ja    <input checked="" type="checkbox"/>  Nein    <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen), hier Registerdaten <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	keine Angabe
6	Fragestellung Zielsetzung	Epidemiologie und Überlebenszeitanalysen von CF-Patienten in einer Region mit intensivem Neugeborenen-Screening in einem Zeitraum von über 30 Jahren
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	593 Patienten (geboren zwischen 1938 und 2000), die in einem spezialisierten CF-Zentrum im Nordosten Italiens (Verona) nachbeobachtet wurden, Implementierung CF-Screening 1973
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	keine Power-Berechnung
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne	Einteilung in 3 Haupt-Gruppen 5. Screening-Gruppe: 301 CF-Patienten 6. Gruppe ohne Screening mit Symptomen: 248 CF-

	<b>ausgewertete Daten.</b>	<b>Patienten</b> <b>7. Gruppe mit Mekoniumileus: 35 CF-Patienten</b> <b>7 weitere Patienten aufgrund familiärer Anamnese, 2 männliche Erwachsene aufgrund Infertilität</b>									
10	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	<b>aufgrund fehlender Angaben keine Aussage möglich</b>									
<b>Intervention</b>											
11	<b>Screeningprozedur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwischen 1973 und 1981 Albuminmessung in Mekonium</li> <li>• ab 1981 IRT/IRT</li> <li>• ab frühe 90er Jahre IRT/DNA mit komplementärer Mekonium-Laktase-Bestimmung/Schweißtest</li> </ul>									
12	<b>Vergleichsintervention</b>	<b>Kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten oder Familiengeschichte</b>									
13	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	<b>Diagnose aufgrund eines Mekoniumileus</b>									
14	<b>Studiendesign</b>	<b>retrospektive Analyse von Registerdaten</b>									
15	<b>Zahl der Zentren</b>	<b>1</b>									
16	<b>Randomisierung</b>	<b>Hier nicht relevant</b>									
17	<b>Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)</b>	<b>Hier nicht relevant</b>									
18	<b>Verblindung der Behandlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Nein, offene Behandlung</b> <b>Die ausgewerteten Daten wurden aus Registerdaten erhoben.</b>									
19	<b>Beobachtungsdauer</b>	<b>Hier bis zu 30 Jahren</b>									
20	<b>Erhebung der primären Zielkriterien</b>	<b>CF-Inzidenz, Überleben</b>									
21	<b>Erhebung der sekundären Zielkriterien</b>	<b>Keine Unterscheidung von primären und sekundären Zielvariablen</b>									
22	<b>Ergebnisse</b>	<p>Vergleichende Darstellung des Überlebens für alle Patienten nur als Abbildung vorhanden (Autoren geben bei den 3 Haupt-Gruppen keine signifikanten Unterschiede im Überleben an, <math>p=0,21</math>).</p> <p>Separat wird das Überleben an Teilkohorte von insgesamt 309 Patienten, die zwischen 1973 und 1992 geboren wurden, berichtet. Hier Screening-Gruppe: 190, Gruppe ohne Screening mit Symptomen: 113 Patienten.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="3" style="text-align: center;">Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse (Zeitpunkt 20 Jahre)</th> </tr> <tr> <th style="width: 33%;">gescreent</th> <th style="width: 33%;">Nichtgescreent</th> <th style="width: 33%;">p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">80 ± 4 %</td> <td style="text-align: center;">76 ± 5 %</td> <td style="text-align: center;">0,13</td> </tr> </tbody> </table>	Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse (Zeitpunkt 20 Jahre)			gescreent	Nichtgescreent	p	80 ± 4 %	76 ± 5 %	0,13
Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse (Zeitpunkt 20 Jahre)											
gescreent	Nichtgescreent	p									
80 ± 4 %	76 ± 5 %	0,13									
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	<b>Keine Angabe</b>									
24	<b>Fazit der Autoren</b>	<b>In beschriebener Population war das Neugeborenen-Screening auf CF nicht mit einem besseren Langzeitüberleben assoziiert. Diese Daten müssen aufgrund des fehlenden prospektiv vergleichenden Ansatzes allerdings mit Vorsicht interpretiert werden.</b>									
25	<b>Abschließende</b>	<b>Registerstudie, die Überlebenszeitanalysen von CF-Patienten in</b>									

	<p><b>Bewertung</b></p>	<p>einer Region mit intensivem Neugeborenen-Screening in einem Zeitraum von über 30 Jahren darstellt.</p> <p>In beschriebener Population war das Neugeborenen-Screening auf CF nicht mit einem besseren Langzeitüberleben assoziiert.</p> <p>Die Studie weist erhebliche methodische Mängel auf, u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Aussage zur Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen und der Therapien der unterschiedlichen Kohorten möglich</li> <li>• Vergleichende Darstellung des Überlebens für alle Patienten nur als Abbildung vorhanden (nachvollziehbare Zahlenangaben fehlen)</li> </ul> <p>Aufgrund der methodischen Mängel und des Studientyps keine valide Aussage zum Nutzen des Screenings möglich.</p>
--	-------------------------	--

**Registerstudie UK (1/3)****Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S42-S46. <i>Peer review</i> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input checked="" type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Unterstützt durch UK Cystic Fibrosis Trust und National Services Division of the National Health Service (Scotland)
6	Fragestellung Zielsetzung	Verbessert CF-Screening das Outcome auch im Kontext neuer Behandlungsmöglichkeiten?
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Retrospektive Analyse aus Registerdaten (UK CF Database) Unterscheidung von durch Screening entdeckten Fällen versus klinisch entdeckten Fällen (Kontrollen, ohne Kinder mit positiver Familienanamnese), Kinder im Alter von 1 bis 9 Jahren (Diagnose nach 1994, Behandlung bereits mit säureresistenten Pankreasenzymen) nur Kinder die im Jahre 2002 eine Untersuchung hatten, wurden eingeschlossen Ausschlusskriterien: Kinder mit Mekoniumileus
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung, Kinder im Register, die die obigen Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne	Screening: 184 Kontrolle: 950



	ausgewertete Daten.	Jeweils 3 Alterskohorten (1-3, 4-6, 7-9 Jahre)																														
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	aufgrund unvollständiger Angaben nicht abschließend zu beurteilen, es fehlen insbesondere Angaben zu der Vergleichbarkeit der Gruppen bei den 3 gebildeten Alterskohorten																														
<b>Intervention</b>																																
11	Screeningprozedur	Jede Form von Neugeborenencreening auf CF ohne weitere Angabe																														
12	Vergleichsintervention	Kein Neugeborenencreening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten bei unauffälliger Familienanamnese																														
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-																														
14	Studiendesign	retrospektive matched-pair-Analyse von Registerdaten																														
15	Zahl der Zentren	Register erhält Daten aus 41 CF-Zentren und 12 kleineren CF-Kliniken																														
16	Randomisierung	Hier nicht relevant																														
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant																														
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Nein, offene Behandlung</b> Die ausgewerteten Daten wurden aus Registerdaten erhoben, die im Rahmen von Routineuntersuchungen gewonnen wurden.																														
19	Beobachtungsdauer	Bis zu 9 Jahre																														
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Routinedaten im Behandlungsverlauf des Kindes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Z-Scores für Größe, Gewicht</li> <li>• UK Northern CXR Score (Röntgenscore)</li> <li>• Shwachman-Kulczycki-Score</li> <li>• Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>• FEV<sub>1</sub> und FVO (für Kinder ≥ 5 Jahre)</li> </ul>																														
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Unterscheidung von primären und sekundären Zielkriterien																														
22	Ergebnisse	<p><i>Hier nur Darstellung der Ergebnisse für alle Genotypen (in der Studie teilweise auch Subgruppenanalysen von homozygoten ΔF508 Patienten).</i></p> <p>Differenz der Medianwerte mit Angabe des Konfidenzintervalls (CI 95%) für Screening- versus Kontrollgruppe, * p=0.05, **p=0.005</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>1-3 Jahre</th> <th>4-6 Jahre</th> <th>7-9 Jahre</th> <th>Gesamt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Größe Z-Score</b></td> <td>0.39 (0.1-0.68)*</td> <td>0.32 (0.04-0.6)*</td> <td>0.27 (-0.08-0.61)</td> <td>0.32 (0.15-0.49)**</td> </tr> <tr> <td><b>Gewicht Z-Score</b></td> <td>0.24 (-0.05-0.52)</td> <td>0.22 (-0.07-0.53)</td> <td>0.04 (-0.29-0.37)</td> <td>0.16 (-0.01-0.33)</td> </tr> <tr> <td><b>Northern CXR Score</b></td> <td>0.0 (-0.99-0.00)*</td> <td>0.0 (0.0-1.0)</td> <td>-1.0 (-2.0-0.0)*</td> <td>-1.0 (-0.99-0.0)*</td> </tr> <tr> <td><b>Shwachman Score</b></td> <td>2.0 (0.0-4.0)*</td> <td>2.0 (-0.0-4.0)</td> <td>3.0 (0.0-6.0)*</td> <td>3.0 (1.0-4.0)**</td> </tr> <tr> <td><b>FVC</b></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-0.68 (-</td> </tr> </tbody> </table>		1-3 Jahre	4-6 Jahre	7-9 Jahre	Gesamt	<b>Größe Z-Score</b>	0.39 (0.1-0.68)*	0.32 (0.04-0.6)*	0.27 (-0.08-0.61)	0.32 (0.15-0.49)**	<b>Gewicht Z-Score</b>	0.24 (-0.05-0.52)	0.22 (-0.07-0.53)	0.04 (-0.29-0.37)	0.16 (-0.01-0.33)	<b>Northern CXR Score</b>	0.0 (-0.99-0.00)*	0.0 (0.0-1.0)	-1.0 (-2.0-0.0)*	-1.0 (-0.99-0.0)*	<b>Shwachman Score</b>	2.0 (0.0-4.0)*	2.0 (-0.0-4.0)	3.0 (0.0-6.0)*	3.0 (1.0-4.0)**	<b>FVC</b>	-	-	-	-0.68 (-
	1-3 Jahre	4-6 Jahre	7-9 Jahre	Gesamt																												
<b>Größe Z-Score</b>	0.39 (0.1-0.68)*	0.32 (0.04-0.6)*	0.27 (-0.08-0.61)	0.32 (0.15-0.49)**																												
<b>Gewicht Z-Score</b>	0.24 (-0.05-0.52)	0.22 (-0.07-0.53)	0.04 (-0.29-0.37)	0.16 (-0.01-0.33)																												
<b>Northern CXR Score</b>	0.0 (-0.99-0.00)*	0.0 (0.0-1.0)	-1.0 (-2.0-0.0)*	-1.0 (-0.99-0.0)*																												
<b>Shwachman Score</b>	2.0 (0.0-4.0)*	2.0 (-0.0-4.0)	3.0 (0.0-6.0)*	3.0 (1.0-4.0)**																												
<b>FVC</b>	-	-	-	-0.68 (-																												

						4.1-2.6)
		FEV <sub>1</sub>	-	-	-	-0.16 (-4.1-3.9)
		<b>Anzahl der Infektionen mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Screening vs. Kontrolle (kursiv eigene Berechnungen, OR mit 95%CI)</b>				
		<b>In den letzten 12 Monaten</b>	<b>1-3 Jahre</b>	<b>4-6 Jahre</b>	<b>7-9 Jahre</b>	<b>Gesamt</b>
		<b>≥ 1 pos. Kultur <i>P. aeruginosa</i></b>	13 vs. 92 **	23 vs. 127	23 vs. 163	59 vs. 382 * <i>OR 0.70 (0.5-0.98)</i>
		<b>≥ 2 pos. Kultur <i>P. aeruginosa</i></b>	7 vs. 35	10 vs. 66	10 vs. 96	27 vs. 147 <i>OR 0.94 (0.6-1.47)</i>
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	Als mögliche unerwünschte Therapiewirkung wird die in anderen Studien häufigere und schnellere Besiedlung mit <i>P. aeruginosa</i> diskutiert, in dieser Studie hierzu kein Hinweis vgl. Ergebnisse				
24	<b>Fazit der Autoren</b>	Das Neugeborenencreening bietet ein besseres Outcome von Patienten bis zu 6 Jahren im Vergleich mit Alters- und genetisch gematchten Kontroll-Patienten, die aufgrund klinischer Symptome diagnostiziert wurden. Diese Querschnittsstudie zeigt, dass gescreente Kinder einen Vorteil im Ernährungszustand erzielen, der sich in der Größe und einer reduzierten Morbidität zeigt.				
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	Registerstudie, die die Fragestellung untersucht, ob das Outcome durch ein CF-Screening auch im Kontext neuer Behandlungsmöglichkeiten verbessert wird. Im Ergebnis haben gescreente Kinder bis zu 6 Jahren bessere patientenrelevante Outcomes im Vergleich mit Alters- und genetisch gematchten Kontroll-Patienten, die aufgrund klinischer Symptome diagnostiziert wurden. Im Wesentlichen gut nachvollziehbar berichtete Registerstudie mit Hinweisen auf verbesserte patientenrelevante Outcomes (hier: spezifische Morbidität) durch CF-Screening. Aufgrund des Studientyps sind jedoch keine validen Aussagen zum Nutzen des Screenings möglich. Vorliegende Studie sollte im Zusammenhang mit Sims_2005_id_245 interpretiert werden, in der die identische Studienpopulation berichtet wird.				



9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<p>3 Kohorten  Screening: 153  Frühe Diagnose: 356  Späte Diagnose: 481</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>in Analyse 1 je 133 nach Alter und Jahr der Datenerfassung gematchte Patienten</li> <li>in Analyse 2 Screening: 144, frühe Diagnose: 169, späte Diagnose: 171; jährliche Daten gemacht nach Patientenalter und Jahr der Datenerfassung</li> </ul>
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	aufgrund der unterschiedlichen Einschlusskriterien nur teilweise vergleichbare Gruppen (hier insbesondere wichtig der Einbezug von Kinder mit Mekoniumileus in die frühe Diagnosegruppe, in beiden Analysen >60%)
<b>Intervention</b>		
11	Screeningprozedur	Jede Form von Neugeborenen Screening auf CF ohne weitere Angabe
12	Vergleichsintervention	Kein Neugeborenen Screening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten bei unauffälliger Familienanamnese
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
14	Studiendesign	retrospektive matched-pair-Analyse von Registerdaten
15	Zahl der Zentren	Hier nicht beschrieben, <i>in Sims_2005_id_245 findet sich folgende Angabe: Register erhält Daten aus 41 CF-Zentren und 12 kleineren CF-Kliniken</i>
16	Randomisierung	Hier nur relevant für Generierung der Paare in matched-pair-Analyse, beschrieben als $\alpha$ -numerische Randomisierung basierend auf Patienten-IDs, Matching im Verhältnis 1:1:1
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Nein, offene Behandlung</b> Die ausgewerteten Daten wurden aus Registerdaten erhoben, die im Rahmen von Routineuntersuchungen gewonnen wurden.
19	Beobachtungsdauer	Bis zu 10 Jahre
20	Erhebung der primären Zielkriterien	<p>In Analyse 1: Vergleich jede frühe Diagnose (Screening plus frühe Diagnose vs. späte Diagnose) ohne Altersstratifizierung mit zuletzt in Datenbank eingegebenen Datensatz Routinedaten im Behandlungsverlauf des Kindes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Z-Scores für Größe, Gewicht</li> <li>Shwachman-Kulczycki-Score</li> <li>Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i></li> <li>FEV<sub>1</sub> (für Kinder <math>\geq</math> 6 Jahre)</li> <li>Erfordernis einer „Langzeittherapie“ (Verordnung für</li> </ul>

		<p>mindestens 3 Monate)</p> <p>Therapie unterteilt anhand der Intensität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Niedrig:</b> Inhalationstherapie und/oder orale Antibiose</li> <li>• <b>Mittel:</b> zusätzlich Aerosoltherapie und/oder orale Kortikosteroide</li> <li>• <b>i.v. Antibiose:</b> mindestens 1 Kurs pro Jahr</li> </ul>																																
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	In Analyse 2: wie Analyse 1 mit den letzten 3 konsekutiven Datensätzen jedes Kindes																																
22	Ergebnisse	<p>Hier nur Ergebnisse aus Analyse 1:</p> <p>Differenz der Medianwerte mit Angabe des Konfidenzintervalls (CI 99%) für Screening- versus frühe Diagnose vs. späte Diagnosegruppe, * p=0.01</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Screening vs. frühe D</th> <th>Screening vs. späte D.</th> <th>Frühe D. vs. Späte D.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Größe Z-Score</b></td> <td>0.09 (-0.15-0.34)</td> <td><b>0.32 (-0.05-0.59)*</b></td> <td>0.22 (-0.05-0.48)</td> </tr> <tr> <td><b>Gewicht Z-Score</b></td> <td>0.20 (-0.05-0.46)</td> <td>0.11 (-0.14-0.38)</td> <td>-0.09 (-0.35-0.17)</td> </tr> <tr> <td><b>BMI</b></td> <td>0.26 (-0.21-0.74)</td> <td>-0.22 (-0.72-0.29)</td> <td>-0.48 (-0.99--0.33)</td> </tr> <tr> <td><b>Shwachman Score</b></td> <td>1.0 (-1.0-3.0)</td> <td><b>3.0 (5.0-0.0)*</b></td> <td>1.0 (-1.0-4.0)</td> </tr> <tr> <td><b>FEV<sub>1</sub></b></td> <td>2.25 (-2.90-8.25)</td> <td>0.79 (-5.11-6.43)</td> <td>-2.12 (-8.20-4.00)</td> </tr> <tr> <td><b>≥3 positive <i>P. aeruginosa</i> Infektionen (%)</b></td> <td>-6.0 (-15.4-3.5)</td> <td>-4.5 (-13.7-4.7)</td> <td>1.5 (-8.3-11.3)</td> </tr> <tr> <td><b>Anzahl Langzeittherapien</b></td> <td>0.0 (-1.0-0.0)</td> <td><b>-1.0 (-1.0-0.0)*</b></td> <td>0.0 (-1.0-0.0)</td> </tr> </tbody> </table>		Screening vs. frühe D	Screening vs. späte D.	Frühe D. vs. Späte D.	<b>Größe Z-Score</b>	0.09 (-0.15-0.34)	<b>0.32 (-0.05-0.59)*</b>	0.22 (-0.05-0.48)	<b>Gewicht Z-Score</b>	0.20 (-0.05-0.46)	0.11 (-0.14-0.38)	-0.09 (-0.35-0.17)	<b>BMI</b>	0.26 (-0.21-0.74)	-0.22 (-0.72-0.29)	-0.48 (-0.99--0.33)	<b>Shwachman Score</b>	1.0 (-1.0-3.0)	<b>3.0 (5.0-0.0)*</b>	1.0 (-1.0-4.0)	<b>FEV<sub>1</sub></b>	2.25 (-2.90-8.25)	0.79 (-5.11-6.43)	-2.12 (-8.20-4.00)	<b>≥3 positive <i>P. aeruginosa</i> Infektionen (%)</b>	-6.0 (-15.4-3.5)	-4.5 (-13.7-4.7)	1.5 (-8.3-11.3)	<b>Anzahl Langzeittherapien</b>	0.0 (-1.0-0.0)	<b>-1.0 (-1.0-0.0)*</b>	0.0 (-1.0-0.0)
	Screening vs. frühe D	Screening vs. späte D.	Frühe D. vs. Späte D.																															
<b>Größe Z-Score</b>	0.09 (-0.15-0.34)	<b>0.32 (-0.05-0.59)*</b>	0.22 (-0.05-0.48)																															
<b>Gewicht Z-Score</b>	0.20 (-0.05-0.46)	0.11 (-0.14-0.38)	-0.09 (-0.35-0.17)																															
<b>BMI</b>	0.26 (-0.21-0.74)	-0.22 (-0.72-0.29)	-0.48 (-0.99--0.33)																															
<b>Shwachman Score</b>	1.0 (-1.0-3.0)	<b>3.0 (5.0-0.0)*</b>	1.0 (-1.0-4.0)																															
<b>FEV<sub>1</sub></b>	2.25 (-2.90-8.25)	0.79 (-5.11-6.43)	-2.12 (-8.20-4.00)																															
<b>≥3 positive <i>P. aeruginosa</i> Infektionen (%)</b>	-6.0 (-15.4-3.5)	-4.5 (-13.7-4.7)	1.5 (-8.3-11.3)																															
<b>Anzahl Langzeittherapien</b>	0.0 (-1.0-0.0)	<b>-1.0 (-1.0-0.0)*</b>	0.0 (-1.0-0.0)																															
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Keine Angabe																																
24	Fazit der Autoren	<p>“In the absence of a NBS program, patients with CF diagnosed by symptom presentation after the age of 2 months manifest worse clinical outcomes despite receiving higher levels of long-term therapy for at least the first 10 years. NBS for CF provides an opportunity to maximize the clinical potential of patients whose survival may otherwise be limited to early adulthood. Although NBS will not be of benefit for patients presenting with symptoms within the 2 months required to obtain and confirm an NBS result (early-CD), we have demonstrated that these patients have comparable clinical outcomes to symptom-free patients diagnosed by NBS, although they required treatment of a higher intensity. In assessing the merits of implementing a NBS program, we suggest that differences in treatment intensity should be recognized as an important confounding outcome</p>																																

		measure.”
25	Abschließende Bewertung	<p>Im Wesentlichen nachvollziehbar berichtete Registerstudie mit Hinweisen auf teilweise verbesserte patientenrelevante Outcomes für <u>ΔF508 homozygote Kinder</u>, die im Screening diagnostiziert wurden im Vergleich zu nach dem 2. Lebensmonat klinisch diagnostizierten Fällen.</p> <p>Der Anteil von Kindern mit Mekoniumileus in der frühen Diagnosegruppe beträgt in Analyse 1 65% und in Analyse 2 63%. Dies beeinträchtigt insbesondere die Vergleichbarkeit mit der Screening-Gruppe, in der kein Kind mit Mekoniumileus eingeschlossen wurde.</p> <p>Eine valide Aussage zum Nutzen des Screenings lässt sich aus dieser Studie nicht ableiten.</p> <p>Vorliegende Studie sollte im Zusammenhang mit Sims_2005_id_20 interpretiert werden, in der aus gleichem Register berichtet wird (eine Überlappung der Kohorten ist wahrscheinlich, in Sims allerdings keine Beschränkung auf ΔF508 Homozygote).</p>

**Registerstudie UK (3/3)****Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. J Pediatr 2005; 147 (3): 306-11. Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen) <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Unterstützt durch UK Cystic Fibrosis Trust und National Services Division of the National Health Service (Scotland), 2 der Autoren Unterstützung durch Scottish Higher Education Funding Council
6	Fragestellung Zielsetzung	Ist der verbesserte klinische Status der im Screening entdeckten CF-Kinder im Vergleich mit klinisch entdeckten Fällen auf vermehrte therapeutische Interventionen zurückzuführen?
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Identisches Kollektiv wie in Sims_2005_id_20! Retrospektive Analyse aus Registerdaten (UK CF Database) Unterscheidung von durch Screening entdeckten Fällen versus klinisch entdeckten Fällen (Kontrollen, ohne Kinder mit positiver Familienanamnese), Kinder im Alter von 1 bis 9 Jahren (Diagnose nach 1994, Behandlung bereits mit säureresistenten Pankreasenzymen) nur Kinder, die im Jahre 2002 eine Untersuchung hatten, wurden eingeschlossen Ausschlusskriterien: Kinder mit Mekoniumileus
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung, Kinder im Register, die die obigen Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen.

9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	Screening: 184 Kontrolle: 950 Jeweils 3 Alterskohorten (1-3, 4-6, 7-9 Jahre)								
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	aufgrund unvollständiger Angaben nicht abschließend zu beurteilen, es fehlen insbesondere Angaben zu der Vergleichbarkeit der Gruppen bei den 3 gebildeten Alterskohorten								
<b>Intervention</b>										
11	Screeningprozedur	Jede Form von Neugeborenen-Screening auf CF ohne weitere Angabe								
12	Vergleichsintervention	Kein Neugeborenen-Screening, Diagnose aufgrund klinischer Auffälligkeiten bei unauffälliger Familienanamnese								
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-								
14	Studiendesign	retrospektive matched-pair-Analyse von Registerdaten								
15	Zahl der Zentren	Register erhält Daten aus 41 CF-Zentren und 12 kleineren CF-Kliniken								
16	Randomisierung	Hier nicht relevant								
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant								
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Nein, offene Behandlung</b> Die ausgewerteten Daten wurden aus Registerdaten erhoben, die im Rahmen von Routineuntersuchungen gewonnen wurden.								
19	Beobachtungsdauer	Bis zu 9 Jahre								
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Routinedaten im Behandlungsverlauf des Kindes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfordernis einer „Langzeittherapie“ (Verordnung für mindestens 3 Monate)</li> <li>• Behandlung in der Klinik</li> </ul> Therapie unterteilt anhand der Intensität: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Niedrig:</b> Inhalationstherapie und/oder orale Antibiose</li> <li>• <b>Mittel:</b> zusätzlich Aerosoltherapie und/oder orale Kortikosteroide</li> <li>• <b>i.v. Antibiose:</b> mindestens 1 Kurs pro Jahr</li> </ul>								
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	Keine Unterscheidung von primären und sekundären Zielkriterien								
22	Ergebnisse	<p><i>Hier nur Darstellung der Ergebnisse für alle Genotypen (in der Studie teilweise auch Subgruppenanalysen von homozygoten <math>\Delta F508</math> Patienten).</i></p> <p>Für Vergleiche der Gesamtpopulation <math>\alpha</math>-Fehler 0.05, bei Subgruppenvergleichen 0.01.</p> <p>Therapieintensität in Gesamtpopulation: (kursiv eigene Berechnungen, OR mit 95%CI)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Anzahl der Fälle</th> <th style="width: 25%;">Niedrig</th> <th style="width: 25%;">Mittel</th> <th style="width: 25%;">i.v. Antibiose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Screening (n=184)</td> <td style="text-align: center;">115</td> <td style="text-align: center;">69</td> <td style="text-align: center;">25</td> </tr> </tbody> </table>	Anzahl der Fälle	Niedrig	Mittel	i.v. Antibiose	Screening (n=184)	115	69	25
Anzahl der Fälle	Niedrig	Mittel	i.v. Antibiose							
Screening (n=184)	115	69	25							



		<table border="1"> <tr> <td><b>Kontrolle (n=950)</b></td> <td>392</td> <td>558</td> <td>202</td> </tr> <tr> <td><b>OR</b></td> <td>2,37 (1,71-3,28)</td> <td>0,42 (0,3-0,58)</td> <td>0,58 (0,37-0,91)</td> </tr> </table>	<b>Kontrolle (n=950)</b>	392	558	202	<b>OR</b>	2,37 (1,71-3,28)	0,42 (0,3-0,58)	0,58 (0,37-0,91)
<b>Kontrolle (n=950)</b>	392	558	202							
<b>OR</b>	2,37 (1,71-3,28)	0,42 (0,3-0,58)	0,58 (0,37-0,91)							
		<p>Signifikante Unterschiede in der Therapieintensität sind in den Kohorten von 1-3 und 4-6 Jahren zu beobachten (hier nur graphische Darstellung in Studie vorhanden).</p> <p>Keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei Behandlungen (Aufhalten) in der Klinik, im Median je 5 pro Jahr).</p>								
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Keine Angabe								
24	Fazit der Autoren	CF-Populationen, die durch ein Screening diagnostiziert wurden, sind assoziiert mit reduzierter Behandlungsintensität im Vergleich mit Alters- und genotypisch gematchten Populationen ohne Screening.								
25	Abschließende Bewertung	<p>Registerstudie, die der Fragestellung nachgeht, ob der verbesserte klinische Status der im Screening entdeckten CF-Kinder im Vergleich mit klinisch entdeckten Fällen auf vermehrte therapeutische Interventionen zurückzuführen ist.</p> <p>Im Ergebnis sind signifikante Unterschiede in der Therapieintensität in den Kohorten von 1-3 und 4-6 Jahren zu beobachten. CF-Kohorten, die durch ein Screening diagnostiziert wurden, sind assoziiert mit reduzierter Behandlungsintensität im Vergleich mit Alters- und genotypisch gematchten Populationen ohne Screening.</p> <p>Im Wesentlichen gut nachvollziehbar berichtete Registerstudie mit Hinweisen auf verminderte Therapieintensität (Surrogatparameter) für Kinder bis zu 6 Jahren, die durch CF-Screening diagnostiziert wurden.</p> <p>Aufgrund des Studientyps sind jedoch keine validen Aussagen zum Nutzen des Screenings möglich.</p> <p>Vorliegende Studie sollte im Zusammenhang mit Sims_2005_id_20 interpretiert werden, in der die identische Studienpopulation berichtet wird.</p>								

**Registerstudie USA (1/4)****Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S57-S63.</p> <p>Peer review Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen), hier Registerdaten <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	<p>Studie wurde unterstützt durch verschiedene Grants des „National Institutes of Health“</p> <p>Die Autoren gaben an, sie werden summarisch eine Zusammenfassung der Studienergebnisse von Lai_2004_id_14 vorstellen, sowie zusätzliche Ergebnisse präsentieren, die auf die Relevanz des Diagnosealters auf das Überleben fokussieren.</p>
6	Fragestellung Zielsetzung	Überlebensvorteile von CF-Patienten, die durch ein Screening diagnostiziert wurden
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Retrospektive Analyse aus Registerdaten der Jahre 1986-2000 der CF Foundation National Patient Registry</p> <p>Unterscheidung von 4 Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Mekoniumileus</li> <li>• Diagnose aufgrund Screening (pränatal oder Neugeborenencreening)</li> <li>• Diagnose aufgrund positiver Familienanamnese ohne</li> </ul>

		<p align="center"><b>Symptome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Diagnose aufgrund von Symptomen (ohne Mekoniumileus)</b></li> </ul> <p>Daten von 32.229 Patienten in obigem Zeitraum dokumentiert, eingeschlossen davon 27.692 (Lai 2004 27.703)</p> <p>Ausschlusskriterien: nur einmalige Dokumentation (2.192), keine Angabe zur Diagnosemodalität (2.334), hier neu im Vergleich zu Lai 2004 Patienten die vor 1960 diagnostiziert wurden und mit Screening im Register aufgeführt waren</p>		
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung, Patienten im Register, die die obigen Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen		
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten	<b>Gruppe</b>	<b>Alle Patienten (n=27.692)</b>	<b>Diagnose nach 1986 (n=13.687)</b>
		Patienten mit Mekoniumileus	5.455	2.965
		Diagnose aufgrund Screening	887 (Lai 2004 898)	725
		Diagnose aufgrund positiver Familienanamnese ohne Symptome	1.394	531
		Diagnose aufgrund von Symptomen	19.956 (davon 2.487 in Kombination mit Familienanamnese)	9.465
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Tabellarische Übersicht (Tabelle 1) vorhanden, aufgrund der Kohortenbildung signifikante Unterschiede beim Diagnosealter		
		<b>Intervention</b>		
11	Screeningprozedur	jeder Form von Pränataldiagnose oder Neugeborenencreening (ohne weitere Angaben)		
12	Vergleichsintervention	Diagnose aufgrund klinischer Symptome (Mekoniumileus oder alle anderen klinischen Symptome), sowie asymptomatische Diagnose aufgrund der Familienanamnese		
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-		
14	Studiendesign	retrospektive Analyse von Registerdaten		
15	Zahl der Zentren	Hier keine Angabe		
16	Randomisierung	Hier nicht relevant		
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant		
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Nein, offene Behandlung</b> Die ausgewerteten Daten wurden aus Registerdaten erhoben, die offenbar im Rahmen von Routineuntersuchungen gewonnen wurden.		
19	Beobachtungsdauer	Unklar, alle in der Datenbank dokumentierten Fälle (zwischen 1986 und 2000) wurden ausgewertet, zum Teil Subgruppenbildung (Diagnose nach 1986)		

20	Erhebung der primären Zielkriterien	Überleben															
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	-															
22	Ergebnisse	<p><b>Absolutwerte:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Gruppe</th> <th>Todesfälle alle Patienten (n=27.692)</th> <th>Todesfälle bei Diagnose nach 1986 (n=13.687)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit Mekoniumileus</td> <td>668 von 5.455</td> <td>115 von 2965</td> </tr> <tr> <td>Diagnose aufgrund Screening</td> <td>31 von 887</td> <td>10 von 725</td> </tr> <tr> <td>Diagnose aufgrund positiver Familienanamnese ohne Symptome</td> <td>211 von 1394</td> <td>5 von 531</td> </tr> <tr> <td>Diagnose aufgrund von Symptomen</td> <td>3.057 von 19.956</td> <td>335 von 9465</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Überleben (Kaplan Meier, Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall):</b> (Daten von allen eingeschlossenen Patienten, Referenzgruppe: Diagnose aufgrund Screening)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder mit Mekoniumileus: 1.75 (1,22-2,50)</li> <li>• Diagnose aufgrund positiver Familienanamnese ohne Symptome: nur narrative Angabe, „slightly higher risk of shortened survival“, p=0.078</li> <li>• Diagnose aufgrund von Symptomen: 1.73 (1.21-2.47)</li> </ul> <p>Bei <u>Subgruppenanalyse</u> (nur Patienten mit Diagnose nach 1986) sind 21 Patienten in der Screening-Gruppe aufgefallen, die bei Diagnose älter als 4 Jahre waren.</p> <p>Daraufhin Bildung von 3 Altersstraten (Diagnose &lt;6 Monate, 6 Monate – 3 Jahre, 4 Jahre und älter) und erneute Analyse der als valide und möglich angesehenen Daten (ohne Stratum 4 Jahre und älter):</p> <p>Referenzgruppe: Diagnose aufgrund Screening</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder mit Mekoniumileus: 2.25 (1,18-4,30)</li> <li>• Diagnose aufgrund positiver Familienanamnese ohne Symptome: keine Angabe</li> <li>• Diagnose aufgrund von Symptomen: 1.84 (0.97-3.49)</li> </ul>	Gruppe	Todesfälle alle Patienten (n=27.692)	Todesfälle bei Diagnose nach 1986 (n=13.687)	Patienten mit Mekoniumileus	668 von 5.455	115 von 2965	Diagnose aufgrund Screening	31 von 887	10 von 725	Diagnose aufgrund positiver Familienanamnese ohne Symptome	211 von 1394	5 von 531	Diagnose aufgrund von Symptomen	3.057 von 19.956	335 von 9465
Gruppe	Todesfälle alle Patienten (n=27.692)	Todesfälle bei Diagnose nach 1986 (n=13.687)															
Patienten mit Mekoniumileus	668 von 5.455	115 von 2965															
Diagnose aufgrund Screening	31 von 887	10 von 725															
Diagnose aufgrund positiver Familienanamnese ohne Symptome	211 von 1394	5 von 531															
Diagnose aufgrund von Symptomen	3.057 von 19.956	335 von 9465															
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Keine Angabe															
24	Fazit der Autoren	Eine frühe Diagnose durch Screening ist im Vergleich zu einer späten symptomatischen Diagnose (nach dem Alter von 1 Monat) mit einem verbesserten Überleben assoziiert.															
25	Abschließende	Registerstudie, die die Assoziation zwischen Diagnosemodus															

	<b>Bewertung</b>	<p>und Lungenfunktion sowie das Überleben bei Patienten mit CF untersucht.</p> <p>Symptomatisch diagnostizierte Kinder haben im Vergleich zu gescreenten Kindern (Pränatal- und Postnatalescreening) ein signifikant schlechteres Überleben.</p> <p>Die Studie weist erhebliche methodische Mängel auf, u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• keine Aussage zur Vergleichbarkeit der Behandlungen der unterschiedlichen Kohorten möglich</li><li>• keine Angabe zum Umgang mit multiplen Testen</li><li>• an einigen Stellen Zweifel an Datenvalidität</li></ul> <p>Die Übertragbarkeit auf die Fragestellung der AG ist zudem durch einen nicht quantifizierten Anteil pränatal gescreenter Kinder in der Screening-Kohorte eingeschränkt.</p> <p>Insgesamt keine valide Aussage zum Nutzen des Screenings möglich.</p> <p>Fast 100%ig überlappende Kohorte wird in Lai_2004_id_14 beschrieben.</p>
--	------------------	--

**Registerstudie USA (2/4)****Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. <i>Am J Epidemiol</i> 2004; 159 (6): 537-46. <i>Peer review</i> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen), hier Registerdaten <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Studie wurde unterstützt durch verschiedene Grants des „National Institutes of Health“
6	Fragestellung Zielsetzung	Assoziation zwischen Diagnosemodus und Lungenfunktion sowie Überleben bei Patienten mit CF
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Retrospektive Analyse aus Registerdaten der Jahre 1986-2000 der CF Foundation National Patient Registry Unterscheidung von 4 Gruppen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Mekoniumileus</li> <li>• Diagnose aufgrund Screening (pränatal oder Neugeborenencreening)</li> <li>• Diagnose aufgrund positiver Familienanamnese ohne Symptome</li> <li>• Diagnose aufgrund von Symptomen (ohne Mekoniumileus)</li> </ul> Daten von 32.229 Patienten in obigem Zeitraum dokumentiert, eingeschlossen davon 27.703 Ausschlusskriterien: nur einmalige Dokumentation (2.192), kei-

		ne Angabe zur Diagnosemodalität (2.334)
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung, Patienten im Register, die die obigen Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Mekoniumileus: 5.455</li> <li>• Diagnose aufgrund Screening: 898</li> <li>• Diagnose aufgrund positiver Familienanamnese ohne Symptome: 1.394</li> <li>• Diagnose aufgrund von Symptomen: 19.956</li> </ul>
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Tabellarische Übersicht (Tabelle 1) vorhanden, aufgrund der Kohortenbildung für eine Reihe von Parametern signifikante Unterschiede (u.a. Diagnosealter, Anzahl der Patienten mit Genotypisierung)
<b>Intervention</b>		
11	Screeningprozedur	jeder Form von Pränataldiagnose oder Neugeborenencreening (ohne weitere Angaben)
12	Vergleichsintervention	Diagnose aufgrund klinischer Symptome (Mekoniumileus oder alle anderen klinischen Symptome), sowie asymptomatische Diagnose aufgrund der Familienanamnese
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
14	Studiendesign	retrospektive Analyse von Registerdaten
15	Zahl der Zentren	Hier keine Angabe, Verweis auf andere Publikation
16	Randomisierung	Hier nicht relevant
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung Die ausgewerteten Daten wurden aus Registerdaten erhoben, die offenbar im Rahmen von Routineuntersuchungen gewonnen wurden.
19	Beobachtungsdauer	Unklar, alle in der Datenbank dokumentierten Fälle (zwischen 1986 und 2000) wurden ausgewertet
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Überleben, <i>P. aeruginosa</i> Infektion, FEV <sub>1</sub>
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	-
22	Ergebnisse	<p><u>Überleben (Kaplan Meier, Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall):</u> (Daten von allen eingeschlossenen Patienten, Referenzgruppe: Diagnose aufgrund Screening)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder mit Mekoniumileus: 1.8 (1,27-2.56)</li> <li>• Diagnose aufgrund positiver Familienanamnese ohne Symptome: nur narrative Angabe, „slightly higher risk of shortened survival“, p=0.046</li> <li>• Diagnose aufgrund von Symptomen: 1.76 (1.24-2.48)</li> </ul> <p><u>P.aeruginosa-Infektion:</u> (Daten eingeschlossen von Patienten, die nach 1986 diagnosti-</p>

		<p>ziert wurden und bei erster Dokumentation keine Infektion hatten, insgesamt 10.632, Referenzgruppe: Diagnose aufgrund Screening)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Mekoniumileus: 1.23 (1,08-1.39)</li> <li>• Diagnose aufgrund positiver Familienanamnese ohne Symptome: keine Angabe</li> <li>• Diagnose aufgrund von Symptomen: 1.14 (1.01-1.28)</li> </ul> <p><u>FEV<sub>1</sub> unter 70% (hier Angabe OR ohne Angabe des Konfidenzintervalls)</u></p> <p>(Daten eingeschlossen von Patienten, die nach 1986 diagnostiziert wurden, älter als 6 Jahre bei ersten dokumentierten Untersuchungen waren* und beim ersten FEV<sub>1</sub> mehr als 70% des prädiagnostizierten Wertes erreichten, insgesamt 6.249, Referenzgruppe: Diagnose aufgrund Screening)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder mit Mekoniumileus: 1.39 (p=0.07)</li> <li>• Diagnose aufgrund positiver Familienanamnese ohne Symptome: keine Angabe</li> <li>• Diagnose aufgrund von Symptomen: 1.32 (p=0.11)</li> </ul> <p>(Anmerkung: wahrscheinlich ein Druckfehler, dies würde faktisch bedeuten, dass kein Patient in der Screeninggruppe eingeschlossen wurde)</p>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Keine Angabe
24	Fazit der Autoren	<p>“In conclusion, results from the present study support our concept that baseline risk, determined by age and condition at the time of diagnosis, significantly influences lung disease and survival in cystic fibrosis patients. Early diagnosis of presymptomatic patients through newborn screening may lower the morbidity of chronic lung disease and increase survival.”</p>
25	Abschließende Bewertung	<p>Registerstudie, die die Assoziation zwischen Diagnosemodus und Lungenfunktion sowie das Überleben bei Patienten mit CF untersucht.</p> <p>Symptomatisch diagnostizierte Kinder haben im Vergleich zu gescreenten Kinder (Pränatal- und Postnatalescreening) ein signifikant schlechteres Überleben sowie ein höheres Risiko einer P. aeruginosa Infektion. Beim FEV<sub>1</sub> unter 70% gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen.</p> <p>Die Studie weist erhebliche methodische Mängel auf, u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Aussage zur Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen der unterschiedlichen Kohorten möglich</li> <li>• keine Angabe zum Umgang mit multiplen Testen</li> <li>• Nachvollziehbarkeit der Berechnungen aufgrund unvollständiger Angaben teilweise eingeschränkt (z.B. fehlt die Anzahl der Todesfälle in den verschiedenen Gruppen)</li> </ul> <p>Die Übertragbarkeit auf die Fragestellung der AG ist zudem durch einen nicht quantifizierten Anteil pränatal gescreenter Kinder in der Screening-Kohorte eingeschränkt.</p> <p>Insgesamt keine valide Aussage zum Nutzen des Screenings möglich.</p> <p>Fast 100%ig überlappende Kohorte wird in Lai_2005_id_1242</p>





		<b>beschrieben.</b>
--	--	---------------------

**Registerstudie USA (3/4)****Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	Accurso FJ, Sonntag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2005; 147 (3 Suppl): S37-S41.  <i>Peer review</i> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen), hier Registerdaten <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	Detaillierte Angabe der Unterstützung der Studie und möglicher Interessenskonflikte der Autoren.
6	Fragestellung Zielsetzung	Mit symptomatischer Diagnose assoziierte Komplikationen und Hospitalisierungsraten bei Kindern mit CF.
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Retrospektive Analyse aus Registerdaten der Jahre 2000-2002 (CF Foundation National Patient Registry) Unterscheidung von durch im Screening entdeckten Fällen versus klinisch entdeckten Fällen versus pränatal diagnostizierten Fällen versus Kindern mit Mekoniumileus alle zwischen 2000 und 2003 neu diagnostizierten Kinder und Jugendliche (bis 20 Jahre) für die entsprechende Informationen zum Diagnosemodus vorlagen, wurden eingeschlossen Ausschlusskriterien: fehlende Angaben zur Diagnose
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung, Kinder im Register, die die obigen Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen.
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne	<u>Analyse 1:</u> Diagnose CF < 1 Jahr (Daten aus 2000-2002)

	ausgewertete Daten.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening: 245</li> <li>• klinische Diagnose: 819</li> <li>• pränatale Diagnose: 66</li> <li>• Kinder mit Mekoniumileus: 444</li> </ul> <p><b>Analyse 2:</b> Diagnose CF 1-20 Jahre im Jahre 2002 in Cross-sectional-Analyse insgesamt 14.647 Patienten aus Datenbank bis 20 Jahre eingeschlossen, keine Zahlen-Angaben zu obigen Kohorten aus Studie zu entnehmen</p>								
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	aufgrund fehlender Angaben nicht beurteilbar								
<b>Intervention</b>										
11	Screeningprozedur	Jede Form von Neugeborenenenscreening auf CF ohne weitere Angabe								
12	Vergleichsintervention	Diagnose aufgrund klinischer Symptome								
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	Pränataldiagnostik oder Kinder mit Mekoniumileus								
14	Studiendesign	retrospektive Analyse von Registerdaten								
15	Zahl der Zentren	nicht beschrieben								
16	Randomisierung	Hier nicht relevant								
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant								
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung Die ausgewerteten Daten wurden aus Registerdaten erhoben, die offenbar im Rahmen von Routineuntersuchungen gewonnen wurden.								
19	Beobachtungsdauer	Bis zu 20 Jahre								
20	Erhebung der primären Zielkriterien	In Analyse 1: Vergleich der 4 Kohorten mit Routinedaten im Behandlungsverlauf des Kindes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Größe &lt; 3. Perzentile, Gewicht &lt; 3. Perzentile</li> <li>• Hospitalisierungen im Diagnosejahr und Anzahl der Krankenhaustage</li> <li>• Infektion mit <i>P. aeruginosa</i></li> <li>• Ödeme oder Hypoproteinämie</li> <li>• Gestörtes Elektrolyt-Gleichgewicht</li> </ul>								
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	In Analyse 2: wie Analyse 1, zusätzlich FEV <sub>1</sub>								
22	Ergebnisse	Ergebnisse der Analyse 1 mit Einschränkung auf klinische Diagnose versus Screening: Angabe der Absolutwerte, OR mit Angabe des Konfidenzintervalls (CI 95%)								
		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td> <td style="width: 15%; text-align: center;">Symptomatische Diagnose</td> <td style="width: 15%; text-align: center;">Screening</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">rohes OR</td> </tr> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Symptomatische Diagnose	Screening	rohes OR				
	Symptomatische Diagnose	Screening	rohes OR							

		<b>Größe &lt; 3. Perzentile</b>	213/810	21/239	3.7 (2.3-5.9)
		<b>Gewicht &lt; 3. Perzentile</b>	265/813	26/240	4.0 (2.6-6.1)
		<b>Krankenhausaufenthalt</b>	523/819	55/245	6.1 (4.4-8.5)
		<b><i>P. aeruginosa</i> (jeder)</b>	228/774	32/211	2.3 (1.6-3.5)
		<b>Mukoider <i>P. aeruginosa</i></b>	21/774	1/218	5.9 (0.8-43.8)
		<b>Ödem oder Hypoproteinämie</b>	39/819	0/245	
		<b>Gestörtes Elektrolyt-Gleichgewicht</b>	44/819	8/245	1.7 (0.78-3.6)
		<p>In 89% der Fälle Genotypisierung: <math>\Delta F508</math> homozygote Kinder in 49,7% der klinisch und 50,2% der durch Screening diagnostizierten Kinder.</p> <p>Ergebnisse der Analyse 2 sind aufgrund fehlender Angaben nicht extrahierbar.</p>			
23	<b>Unerwünschte Therapiewirkungen</b>	Keine Angabe			
24	<b>Fazit der Autoren</b>	Kinder mit CF, die aufgrund klinischer Symptome diagnostiziert wurden, haben im Vergleich zu im Screening entdeckten Fällen eine erhöhte Komplikationsrate während Kindheit und Adoleszenz.			
25	<b>Abschließende Bewertung</b>	<p>Registerstudie, die die mit symptomatischer Diagnose assoziierten Komplikationen und Hospitalisierungsraten bei Kindern mit CF im Vergleich zu gescreenten Kindern untersucht.</p> <p>Gescreente Kinder waren im Vergleich zu Kindern nach symptomatischer Diagnose signifikant seltener von Untergewicht und Minderwuchs betroffen und hatten weniger Infektionen mit <i>P. aeruginosa</i>.</p> <p>Die Studie weist erhebliche methodische Mängel auf, u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Aussage zur Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen und der Therapien der unterschiedlichen Kohorten möglich</li> <li>• keine Angabe zum Umgang mit multiplen Testen</li> <li>• nur teilweise Beschreibung der Operationalisierung der Zielkriterien</li> <li>• keine Angabe für welche Einflussfaktoren eine Adjustierung durchgeführt wurde</li> <li>• für gesamte Analyse 2 fehlen Zahlenangaben, in Studie nur Abbildungen mit Prozentangaben verfügbar</li> </ul> <p>Aufgrund der methodischen Mängel und des Studientyps keine valide Aussage zum Nutzen des Screenings möglich.</p>			

**Registerstudie USA (4/4)****Bewertung und Extraktion von Therapiestudien**

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	Quelle	<p>Wang SS, FitzSimmons SC, O'Leary LA, Rock MJ, Gwinn ML, Khoury MJ.</p> <p>Early diagnosis of cystic fibrosis in the newborn period and risk of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> acquisition in the first 10 years of life: A registry-based longitudinal study. <i>Pediatrics</i> 2001; 107 (2):274-9.</p> <p>Peer review    Ja    <input checked="" type="checkbox"/>    Nein    <input type="checkbox"/></p>
2	Studientyp	<input type="checkbox"/> RCT <input type="checkbox"/> prospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> retrospektive Kohortenstudie <input type="checkbox"/> Fall-Kontroll-Studie <input checked="" type="checkbox"/> Therapiestudie mit Vergleichen über Zeit und Ort (z.B. historische Kontrollen), hier Registerdaten <input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (Fallserie) <input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen:
3	Einordnung in die Evidenzkategorie gemäß Verfahrensordnung	<input type="checkbox"/> Ib: Randomisierte klinische Studien <input type="checkbox"/> IIb: Prospektiv vergleichende Kohortenstudien <input checked="" type="checkbox"/> III: Retrospektiv vergleichende Studien <input type="checkbox"/> IV: Fallserien und nicht-vergleichende Studien <input type="checkbox"/> V: Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte u. a.; nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Bericht von Expertenkomitees und Konsenskonferenzen.
4	Bezugsrahmen	
6	Fragestellung Zielsetzung	Frühe Diagnose von CF während der Neugeborenenperiode und das Risiko <i>P. aeruginosa</i> Infektion in den ersten zehn Lebensjahren: eine registerbasierte Längsschnittstudie
<b>Population</b>		
7	Studienpopulation; relevante Ein- und Ausschlusskriterien	<p>Retrospektive Analyse aus Registerdaten der CF Foundation National Patient Registry</p> <p>zwischen 1982 und 1990 neu diagnostizierte Kinder (Diagnose vor dem 36. Lebensmonat) mit jährlicher <i>P. aeruginosa</i>-Kultur aus Bronchoskopie oder Sputum wurden eingeschlossen</p> <p>Unterscheidung von 4 Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühe asymptomatische Diagnose (&lt; 6 Wochen) durch Pränataldiagnose, Neugeborenencreening, Genotypisierung, Familienanamnese</li> <li>• Frühe symptomatische Diagnose</li> <li>• Späte symptomatische Diagnose (6 Wochen bis 36 Mo-</li> </ul>

		<p>nate)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Späte asymptomatische Diagnose</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien: <i>P. aeruginosa</i>-Kultur aus nasalen Abstrichen, Kinder mit Mekoniumileus</p>
8	Anzahl der zu behandelnden Patienten	Keine Power-Berechnung, Kinder im Register, die die obigen Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen, Follow-up bis zu 10 Jahren
9	Anzahl der eingeschlossenen Patienten mit und ohne ausgewertete Daten.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühe asymptomatische Diagnose: 157</li> <li>• Frühe symptomatische Diagnose: 227</li> <li>• Späte asymptomatische Diagnose: 161</li> <li>• Späte symptomatische Diagnose: 3080</li> </ul>
10	Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen	Tabellarische Übersicht (Tabelle 1) vorhanden, Unterschiede vorhanden u.a. bei Pankreas-Status, Höhe und Gewicht, Geburtsjahr, <i>P. aeruginosa</i> Infektion bei Diagnose
<b>Intervention</b>		
11	Screeningprozedur	In die Gruppe mit asymptomatischer Diagnose wurden Kinder mit Pränataldiagnose, Genotypisierung, positiver Familienanamnese sowie jeder Form von Neugeborenen-Screening eingeschlossen
12	Vergleichsintervention	Diagnose aufgrund klinischer Symptome (früh oder spät), sowie asymptomatische späte Diagnose (keine Angabe weshalb dann die Diagnose gestellt wurde)
13	Evtl. weitere Behandlungsgruppen	-
14	Studiendesign	retrospektive Analyse von Registerdaten
15	Zahl der Zentren	Insgesamt 111 akkreditierte CF-Zentren speisen Daten in das Register ein
16	Randomisierung	Hier nicht relevant
17	Concealment („Maskierung“ der Randomisierung)	Hier nicht relevant
18	Verblindung der Behandlung	<input checked="" type="checkbox"/> Nein, offene Behandlung Die ausgewerteten Daten wurden aus Registerdaten erhoben, die offenbar im Rahmen von Routineuntersuchungen gewonnen wurden.
19	Beobachtungsdauer	Bis zu 10 Jahre
20	Erhebung der primären Zielkriterien	Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
21	Erhebung der sekundären Zielkriterien	-
22	Ergebnisse	Kaplan Meier Analyse, relatives Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall (Referenzgruppe: Gruppe mit früher asymptomatischer Diagnose) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühe symptomatische Diagnose: 0.9 (0.7-1.2)</li> <li>• Späte asymptomatische Diagnose: 0.8 (0.6-1.2)</li> <li>• Späte symptomatische Diagnose: 1.0 (0.7-1.2)</li> </ul> 10 Jahres OR mit 95% Konfidenzintervall

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühe symptomatische Diagnose: 1.2 (0.6-2.5)</li> <li>• Späte asymptomatische Diagnose: 1.0 (0.5-2.3)</li> <li>• Späte symptomatische Diagnose: 1.0 (0.6-1.6)</li> </ul>
23	Unerwünschte Therapiewirkungen	Keine Angabe
24	Fazit der Autoren	“These data suggest that, despite improvements in other health outcomes from newborn screening for CF, early asymptomatic diagnosis of CF does not affect <i>P aeruginosa</i> acquisition.”
25	Abschließende Bewertung	<p>Im Wesentlichen nachvollziehbar berichtete retrospektive Registerstudie, die keinen Unterschied bezüglich der Infektion(en) mit <i>P. aeruginosa</i> in den ersten 10 Lebensjahren in Abhängigkeit von der Diagnosemodalität zeigt.</p> <p>Aufgrund der Studiendesigns und der Gruppeneinteilungen finden sich in der Studie keine separaten Angaben über die Anzahl und Ergebnisse der Kinder mit Neugeborenen-Screening (in der frühen asymptomatischen Gruppe).</p> <p>Daher ist keine Aussage zum Nutzen des Screenings möglich, da ein Vergleich Screening versus kein Screening anhand der Daten nicht möglich ist.</p>

### 15. Anhang C: Datenextraktionen Fragestellung 2 – Diagnostik

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Borgström A, Sveger T, Lindberg T, Kollberg H, Larsson A. Immuno-reactive trypsin screening for cystic fibrosis. Acta Paediatr Scand 1982;71:621-624.
2	<b>a) Wie lautet die Fragestellung? b) Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	Retrospektive Studie an Blutproben (getrocknete Filter- / Guthrie-Karten) bei Kindern, die um den 5. Lebenstag auf PKU gescreent wurden; Studie in Schweden durchgeführt ja: Es sollte untersucht werden, inwieweit IRT zum Screening auf CF geeignet ist
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Daten aus dem schwedischen CF-Register Studie wurde durch Medical Research Council der Swedish Life Insurance Companies finanziert
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	22 CF-Kinder vs. 132 gesunde Kontrollen Labor- und klinische Daten wurden von den teilnehmenden Krankenhäusern erfragt. Zwei Kinder hatten Mekoniumileus.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input checked="" type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben?
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Andere Folge der Rekrutierung (bitte benennen):</b> Die CF-Fälle wurden aus einem schwedischen CF-Register selektiert. Für jeden Fall wurden 6 gesunde Kontrollen mit quasi-identischem Geburtsdatum gesucht.
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest ohne nähere Angaben, klinische Symptomatik
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	IRT: Die Stabilität der IRT-Werte über die Zeit von bis zu 5 Jahren wurde an einer Stichprobe von 75 zufällig ausgewählten Blutproben gesunder Kontrollen überprüft. Der Grenzwert wurde auf 100µg/l festgelegt. Es wurde ein Elektroimmunoassay (RIA) eingesetzt (Literaturstelle angegeben).



10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	Schweißtest: keine Angaben IRT: Werte wurden getrennt für Fälle und Kontrollen gemessen, Grenzwert 100µg/l
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	Proben der Jahre 1976 bis 1980 wurden ausgewertet
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	Lediglich Angabe von Geburtsjahr und Geburtsgewicht
16	<b>a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.</b>	Nicht anwendbar
17	<b>Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard</b>	Nicht anwendbar

	sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.	
18	Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.	Nicht anwendbar
19	Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse	Durchschnittlicher IRT-Wert für Fälle: 147+/-88 µg/l Durchschnittlicher IRT-Wert für Kontrollen: 42+/-19 µg/l  In den älteren Proben war Albumin schlechter extrahierbar, daher wurden die IRT-Werte rechnerisch angepasst.  5 von 20 Kindern (ohne Mekoniumileus) hatten IRT-Werte <100 µg/l (falschnegativ).
20	Nebenwirkungen	k.A.
21	Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit	Sens. (15/20): 75% Spez. (laut Autorenangaben): 99%, das wären 131/132
22	Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?	k.A.
23	Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?	k.A.
24	Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?	k.A.
25	a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Haupter-	Die Anzahl Falschpositiver ist unklar, eine Kalkulation der Testgüte ist möglich. Die Autoren geben eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 99% an (Literaturangaben?) und halten den IRT-Test insgesamt für fraglich geeignet für das CF-Screening. Unsicherheit

	<b>gebnisse) b) Bewertung der klinischen An- wendbarkeit</b>	besteht auch bezüglich der Stabilität der IRT-Werte in den älteren Blutproben. Die Studie prüft die Eignung des IRT-Tests zur Identifikation von CF-Fällen. Die Kinder mit Mekoniumileus wurden aus der Berechnung der Testgüte ausgeschlossen. Da die untersuchten Blutproben schon älter waren, ist nicht auszuschließen, dass die falschnegativen Fälle auf den mit der Zeit nicht mehr valide messbaren IRT-Wert zurückgehen.
<b>26</b>	<b>Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?</b>	fraglich, da sich die IRT-Analysemethode wesentlich geändert hat, außerdem veraltete Teststrategie

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Bowling FG, Rylatt DB, Bunch RJ, Watson ARA, Elliott JE, Bundesen PG. Monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for trypsinogen in neonatal screening for cystic fibrosis. Lancet 1987;Apr11;1(8537):826-287.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Ermittlung der diagnostischen Genauigkeit des neu entwickelten EIA b) nein
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Bericht über eine retrospektive und eine prospektive australische Studie zu einem neu entwickelten Enzymimmunoassay (EIA) mit monoklonalen Antikörpern gegen Trypsinogen zur Diagnose der CF. Hier werden nur die Ergebnisse des prospektiven Studienteils ausgewertet. keine Angaben zur Finanzierung
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	Prospektiv wurden 16.500 Neugeborene über ein halbes Jahr jeweils am 5. Lebenstag getestet.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? <b>Screeningstudie</b>
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b>
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest ohne nähere Angaben
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	IRT/IRT-Screeningstrategie Bei IRT über dem Grenzwert wurde nach 1 Monat ein Retest durchgeführt und nur wenn dieser auch positiv war, wurde ein Schweißtest durchgeführt.
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte,</b>	<b>Schweißtest: keine Angaben</b> der IRT-Grenzwert betrug >140µg/l

	und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard	
11	Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren	k.A.
12	Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?	k.A.
13	Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung	k.A.
15	Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation	k.A.
16	a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.	Beim initialen IRT waren 96 Neugeborene auffällig (0,58%), nach dem Retest nach einem Monat waren 7 weiterhin auffällig. Bei diesen wurde ein Schweißtest durchgeführt und in allen Fällen eine CF bestätigt.
17	Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durch-	1 Monat

	<b>geführt wurden.</b>	
18	Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.	Nicht anwendbar
19	Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse	Siehe Feld 16
20	Nebenwirkungen	k.A.
21	Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit	Nicht anwendbar
22	Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?	k.A.
23	Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?	k.A.

24	<b>Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?</b>	k.A.
25	<b>a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse)</b> <b>b) Bewertung der klinischen Anwendbarkeit</b>	Keine Angaben zu Falschnegativen, so dass die Angaben zur Sensitivität unsicher sind. Nähere Angaben zum Schweißtest fehlen. Es handelt sich eher um eine Machbarkeitsstudie. Nach mehr als 2 Monaten werden die IRT-Werte in den Blutproben durch Denaturierung verfälscht.
26	<b>Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?</b>	fraglich (Teststrategie)

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Castellani C, Bonizzato A, Cabrini G, Mastella G. Newborn screening strategy for cystic fibrosis: a field study in an area with high allelic heterogeneity. Acta Paediatr 1997;86:497-502.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Untersuchung verschiedener Teststrategien nach positivem IRT um die Häufigkeit Falschpositiver zu reduzieren. b) ja: Evaluation der Ergebnisse der untersuchten Teststrategien und Identifikation der effektivsten Variante
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningprogramm in Norditalien keine Angabe zur Finanzierung, Publikation durch Cystic Fibrosis Centre in Verona
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	Daten von Neugeborenen aus 95 Krankenhäusern in Nordostitalien aus dem Zweijahreszeitraum 1993-1994. Rund 98% aller Geburten wurden erfasst.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? <b>Screeningstudie</b>
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b>
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest (zweimal durchgeführt)
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	Teststrategie (Referenz ["whole screening strategy"]) für die Jahre 1993/1994: bei IRT $\geq 100\mu\text{g/l}$ erfolgte eine Mutationsanalyse für die drei häufigsten Mutationen ( $\Delta\text{F508}$ , R1162X, N1303K) und Messung der Mekoniumlaktaseaktivität. Bei positiver Mutationsanalyse wurde sofort ein Schweißtest angeschlossen, sonst nur bei positiver Laktaseaktivität. Bei negativem Laktasetest und negativer Mutationsanalyse erfolgte kein Schweißtest, es sei denn der IRT lag $\geq 130\mu\text{g/l}$ (Retest-Strategie nach 1 Monat).  Retrospektive Analyse verschiedener Teststrategien, wobei alle Neugeborenen mit IRT über Grenzwert einer der folgenden Teststrategien zugeordnet wurden:



		<p>1. Mekoniumlaktaseaktivität (positiv bei <math>\geq 0,5</math> U/g) [IRT-LACT-RET]: Schweißtest bzw. bei negativem Laktasetest nur wenn IRT <math>&gt;130</math> <math>\mu\text{g/l}</math>, dann IRT-Retest und Schweißtest bei IRT <math>&gt;75\mu\text{g/l}</math>.</p> <p>2. Mekoniumlaktaseaktivität (positiv bei <math>\geq 0,5</math> U/g) und positive Mutationsanalyse [IRT-LACT-MUT], kein IRT-Retest: Schweißtest bei positivem Befund</p> <p>3. wie 2), aber ohne Laktase [IRT-MUT]</p> <p>Neben der Guthrie-Karte wurde auch ein Mekoniumabstrich (Mekoniumlaktaseaktivität) am 3.-5. Lebenstag in einem Zentrallabor untersucht. Die DNA-Mutationsanalyse erfolgte für die drei häufigsten Mutationen in der Region.</p>
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	<p>Schweißtest: Grenzwert <math>&gt;70\text{mEq/kg}</math></p> <p>Der IRT-Grenzwert war <math>\geq 100\mu\text{g/l}</math>.</p>
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	1993-1994
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	95.553 Neugeborene wurden untersucht, 35 CF-Fälle wurden identifiziert, davon ein Kind mit Mekoniumileus. Bei 406 Kindern war der IRT-Test positiv.

16	<p>a) Prävalenzangaben in der Studie</p> <p>b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.</p>	35 CF-Fälle bei 95.553 Neugeborenen
17	Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.	k.A.
18	Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.	Nicht anwendbar
19	Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse	<p>Ergebnisse der Screeningstrategien:</p> <p>Referenz: Sens. 1.0, Spez. 0.9982</p> <p>IRT-LACT-IRT: Sens. 94%, Spez. 99,8%, PPV 18%</p> <p>IRT-LACT-MUT: Sens. 100%, Spez. 99,95%, PPV 43,6%</p> <p>IRT-MUT: Sens. 0.94, Spez. 0.9997</p>
20	Nebenwirkungen	k.A.
21	Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit	s. Feld 19
22	Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?	k.A.
23	Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit	k.A.

	zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?	
24	Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?	k.A.
25	<p>a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse)</p> <p>b) Bewertung der klinischen Anwendbarkeit</p>	<p>Verwirrende Darstellung der Teststrategien. Es wird nicht geschildert, wie Falschnegative identifiziert wurden, allerdings konstatieren die Autoren, dass keine weiteren Fälle bekannt geworden sind.</p> <p>Die Autoren stellen fest, dass die Kombination der Messung der Mekoniumlaktaseaktivität mit IRT und Mutationsanalyse zu einer höheren Sensitivität führt, IRT-Retest bringt hingegen keine weiteren Vorteile, führt aber zu deutlich mehr Falschpositiven (bzw. Recalls). Nach Abschluss der Studie wurde die IRT-LACT-MUT-Strategie mit niedrigerem IRT-Grenzwert (95µg/l) eingeführt.</p>
26	Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?	fraglich, Mekoniumlaktase wird in der Praxis nicht eingesetzt, daher sind nur die Ergebnisse der IRT-MUT-Strategie übertragbar

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Haver K, Lapey A, O'Sullivan BP, Waltz DA, Zwerdling RG, Eaton RB. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: A Cystic Fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. Pediatrics 2004;113:1573-1581.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Ziel der Studie ist es, die prädiktiven Vorhersagewerte für ein Screeningprogramm für CF basierend auf IRT mit singulärer versus multipler DNA-Mutationsanalyse zu vergleichen. Zudem wurde der Nutzen eines "Failsafe"-Protokolls (IRT $\geq$ 99,8. tägliche Perzentile) bei nicht detektierter Mutation untersucht. b) ja
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningprogramm in Massachusetts, USA Studie finanziert durch Program Funds of the New England Newborn Screening Program of the University of Massachusetts Medical School und durch Health Resource and Services Administration Grant 5 H46 MC 00198-02.
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	Neugeborene in Massachusetts, die am 2. Lebenstag im Laufe von 4 Jahren (1999-2003) auf CF gescreent wurden.  "frühes" Protokoll von 2/1999 bis 10/1999: 57.896 Neugeborene "spätes" Protokoll ab 11/1999 bis 2/2003: 265.610 Neugeborene
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? <b>Screeningstudie</b>
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b>
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenz-</b>	Prospektive Studie im Rahmen eines laufenden Screeningprogramms.  Während des Untersuchungszeitraums wurde das Screeningproto-

	<b>standard</b>	<p>koll zweimal geändert:</p> <p>a) nach 9 Monaten wurde der IRT-Cutoff von der 90. auf die 95. Perzentile erhöht;</p> <p>b) die Anzahl der analysierten Mutationen wurde nach 21 Monaten von 16 auf 27 erhöht.</p>
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	<p>Referenztest war der Schweißtest mit folgender Klassifikation:</p> <p>negativ: &lt;30 mEq/l</p> <p>grenzwertig: 30-59 mEq/l (wurde bis zur Entscheidung alle 4-8 Wochen wiederholt)</p> <p>positiv: ≥60 mEq/l</p> <p>Falschnegative wurden anhand eines positiven Schweißtests in CF-Zentren identifiziert und an die Studienzentrale gemeldet.</p> <p>IRT-Testergebnisse wurden wie folgt interpretiert:</p> <p>IRT &lt;Cutoff: Screeningergebnis negativ</p> <p>IRT ≥ 90./95. Perzentile: positiv, anschließend DNA-Mutationsanalyse und ggf. Schweißtest zur Diagnosebestätigung.</p> <p>IRT initial &gt;Cutoff, keine Mutation detektiert: Ergebnis laut Failsafe-Protokoll</p> <p>Insgesamt waren drei positive und zwei negative Ergebnisse möglich:</p> <p>positiver Test:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRT positiv, 2 Mutationen detektiert</li> <li>- IRT positiv, 1 Mutation detektiert</li> <li>- IRT positiv, keine Mutation detektiert, aber IRT &gt;99,8. monatlichen Perzentile bzw. ≥150µg/l</li> </ul> <p>negativer Test:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRT negativ</li> <li>- IRT initial positiv, aber im Failsafe-Protokoll &lt;99,8. Perzentile</li> </ul>
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Ge-</b>	k.A.

	naugigkeit	
Ergebnisse		
14	Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung	1999-2003
15	Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation	323.506 Neugeborene wurden gescreent (98,4% Zustimmung), davon 57.896 mit dem IRT>90. Perzentile-Protokoll ("früh"). Insgesamt wurden 112 CF-Kinder in der gescreenten Population identifiziert, darunter 2 Falschnegative.  Zusammensetzung der Bevölkerung: Weiße 74,3%; Hispanics 11,4%; Schwarze 7,2%; Asiaten 5,6%; Andere 1,3%; unbekannt 0,2%.
16	a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.	a) s. Feld 15 b) nicht anwendbar
17	Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.	k.A.
18	Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.	Nicht anwendbar

19	<b>Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- "frühes" Screeningprotokoll: Sens. 1.0; Spez.0.9938; PPV 5,25%</li> <li>- "spätes" Protokoll: Sens. 0,9783; Spez. 0.9967; PPV 9,4%, NPV 99,99%</li> <li>- Gesamtergebnis (vgl. Tabelle 1): Sens. 0.9821; Spez. 0.9962; PPV 8,22%, NPV 99,99%</li> <li>- multiple Mutationsanalyse: bei 15 Kindern wurde keine <math>\Delta F508</math>-Mutation gefunden, 11 von diesen wurden über die multiple Mutationsanalyse gefunden, weitere 3 über das Failsafe-Protokoll.</li> <li>- Insgesamt wurden 274 Kinder mehr zum Schweißtest überwiesen als durch die Einzelmutationsanalyse überwiesen worden wären. Der zusätzliche Nutzen durch die multiple Mutationsanalyse im Vergleich zur einfachen DNA-Analyse betrug 75% vs. 50% identifizierter Mutationen (=genetische Diagnose), so dass hier schneller eine Therapie eingeleitet werden konnte. Bei ca. zwei Drittel der identifizierten Kinder lagen nämlich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine klinischen Symptome vor.</li> <li>- 904 Carrier wurden identifiziert.</li> </ul>
20	Nebenwirkungen	k.A.
21	Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit	s. Feld 19
22	Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?	k.A.
23	Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?	k.A.
24	Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?	k.A.
25	<b>a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse)</b> <b>b) Bewertung der</b>	<p>1 falschnegatives Kind hatte einen Mekoniumileus und IRT entsprechend der 93,6. Perzentile, das andere hatte ein IRT entsprechend der 84. Perzentile.</p> <p>Die Anhebung des IRT-Cutoffs resultierte in einem höheren PPV, ging aber möglicherweise auf Kosten der Sensitivität.</p>

	<b>klinischen Anwendbarkeit</b>	Insgesamt exzellente Berichtsqualität.
<b>26</b>	<b>Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?</b>	Vermutlich gegeben



Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Doull IJM, Hall SJ, Bradley DM. A sweat test centered protocol for the disclosure and diagnosis of cystic fibrosis in a newborn screening program. <i>Pediatr Pulmonol</i> 2007;42:773-778.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Beschreibung der Erfahrungen mit dem IRT/DNA-Screeningprotokoll in Wales, UK seit 1996 und des Beratungsmodells, das sich ergeben hat. b) nein
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningprogramm in Wales, UK Keine Angaben zur Finanzierung, Publikation aus der Cystic Fibrosis Unit, Cardiff, Wales
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	295.247 Neugeborene von Dezember 1996 bis November 2005 in Wales
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? <b>Screeningstudie</b>
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b> <input type="checkbox"/> <b>Andere Folge der Rekrutierung (bitte benennen):</b>
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	Fersenblutentnahme am 6. Lebenstag mit Bestimmung des IRT-Wertes. Bei Überschreiten des Grenzwerts erfolgt eine Wiederholungsmessung am nächsten Tag. Eine DNA-Mutationsanalyse wird durchgeführt, wenn einer der beiden Werte über 70ng/ml liegt. Ein Schweißtest wird durchgeführt, wenn eine oder zwei Mutationen detektiert werden.  Bei Neugeborenen mit Mekoniumileus wird ein Schweißtest sobald es klinisch möglich ist, durchgeführt.  Es wird angestrebt, eine CF-Diagnose innerhalb der ersten 5 Lebenswochen zu stellen.

10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	Schweißtest, wird entsprechend der UK national guidelines der Association for Clinical Biochemistry durchgeführt, der Grenzwert wird dort mit 60mmol/l Chlorid angegeben ( <a href="http://www.acb.org.uk/docs/sweat.pdf">http://www.acb.org.uk/docs/sweat.pdf</a> ). Chloridwerte zwischen 30 und 60 werden als nicht eindeutig eingestuft.  IRT wird mittels dem AutoDelfia Neonatal IRT kit von Perkin Elmer gemessen. Der Cut-off liegt bei 60ng/ml (die höchsten 0,52%).  In den ersten Jahren wurden 5 DNA-Mutationen bestimmt, seit 2000 werden 31 Mutationen analysiert, womit 96,6% der CF-Mutationen in Wales erkannt werden können.
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	1996-2005
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	295.247 Neugeborene  Es gab 1.544 positive IRT-Tests. Durch DNA-Mutationsanalyse wurden 90 homozygote Kinder identifiziert, allerdings 7 mit anschließend normalen Schweißtests. Bei 127 Neugeborenen wurde eine Mutation entdeckt, davon hatten 20 eine CF nach Schweißtest, und 107 waren Carrier. Ein weiteres Kind hatte keine detektierbare Mutation und wurde erst später identifiziert (als falschnegativ gewertet).  Insgesamt 121 CF-Fälle wurden in dem Zeitraum identifiziert, davon 110 über das Screeningprogramm. 6 Neugeborene hatten einen Mekoniumileus, 1 war bereits über die familiäre Belastung erkannt. 3 waren falschnegativ.

16	<p>a) Prävalenzangaben in der Studie</p> <p>b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.</p>	<p>a) s. Feld 15</p> <p>b) nicht anwendbar</p>
17	<p>Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.</p>	5 Wochen
18	<p>Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.</p>	Nicht anwendbar
19	<p>Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse</p>	Sens. 96,5%, Spez. 99,5%, PPV 7,1%
20	Nebenwirkungen	k.A.
21	<p>Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit</p>	s. Feld 19
22	<p>Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?</p>	k.A.
23	<p>Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilneh-</p>	k.A.

	mern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?	
24	Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?	k.A.
25	a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse) b) Bewertung der klinischen Anwendbarkeit	Ungewöhnlich an dem Protokoll ist, dass trotz homozygoter DNA-Mutationen Schweißtests durchgeführt wurden.
26	Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?	Vermutlich gegeben

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Gregg RG, Simantel A, Farrell PM, Kosciak R, Kosorok MR, Laxova A, Laessig R, Hoffman G, Hassemer D, Mischler EH, Splaingard M. Newborn screening for Cystic Fibrosis in Wisconsin: Comparison of biochemical and molecular methods. Pediatrics 1997;99:819-824.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Vergleich von zwei Screeningprotokollen in der Wisconsin-Studie: IRT-Schweißtest (1986-1991) vs. IRT+DNA-Schweißtest (1991-1994) im Rahmen einer Screeningstudie auf CF im US-Bundesstaat Wisconsin. b) ja
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningprogramm in Wisconsin, USA Finanzierung durch Grant A001 5-01 der Cystic Fibrosis Foundation und Grants DK34108 and RR03186 der National Institutes of Health.
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	Insgesamt 325.170 Neugeborene; es handelt sich dabei um ca. die Hälfte der Neugeborenen in Wisconsin im untersuchten 9-Jahreszeitraum, und zwar um diejenigen, die in die Screeninggruppe randomisiert wurden.  Zeitraum 1986-1991: 220.862 Neugeborene Zeitraum 1991-1994: 104.308 Neugeborene
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? <b>Screeningstudie</b>
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b>
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	IRT wurde mittels RIA aus Guthrie-Karten bestimmt, die im Median nach 2 Lebenstagen angelegt wurden. In der zweiten Testperiode wurde bei positivem IRT eine Mutationsanalyse auf $\Delta F508$ abgeschlossen (positiv bei mindestens einem Allel mit der Mutation). In beiden Protokollen wurde bei positivem Screeningtest ein Bestätigungstest mittels Schweißtest abgeschlossen.
10	<b>Definition und Begründung für die</b>	Schweißtest positiv bei $\geq 60$ mmol/l

	<b>verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	Im ersten Screeningprotokoll (1986-1991) wurde der Grenzwert auf $\geq 180\mu\text{g/l}$ festgelegt, im zweiten Zeitraum (1991-1994) aber auf $\geq 110\mu\text{g/l}$ abgesenkt
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	1986-1994
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	325.170 Neugeborene
16	<b>a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.</b>	a) s. Feld 15 b) nicht anwendbar
17	<b>Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der</b>	k.A.

	Zwischenzeit durchgeführt wurden.																	
18	Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.	Nicht anwendbar																
19	Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse	<p>Insgesamt wurden im ersten Zeitraum 369 Kinder mit einem IRT über dem Grenzwert identifiziert (0,167%), im zweiten Zeitraum waren es nur mit dem IRT 2.056 (1,97%) Kinder, nach dem DNA-Test noch 132 (0,127%). Nach dem Schweißtest blieben insgesamt 67 Kinder mit CF-Diagnose übrig, in der ersten Gruppe 46 (0,02%), in der zweiten Gruppe 21 (0,02%). D.h. durch die Absenkung des IRT-Grenzwerts auf 110 µg/l stieg die Zahl der Verdachtsfälle vor dem DNA-Test auf das fast Zwölfwache (1,97/0,167). Allerdings ist die Quote der Kinder, die zum Schweißtest überwiesen wurden im zweiten Screeningprotokoll insgesamt niedriger (um 0,04%). 10 Kinder (9 in der früheren Gruppe) waren falschnegativ.</p> <p>Sensitivität und Spezifität für die beiden Screeningprotokolle siehe <b>Feld 21</b>. Die PPVs waren laut Autoren mit 12,5 und 15,2% nicht signifikant unterschiedlich. Dies erklären die Autoren damit, dass sich in der zweiten Screeningperiode von 1991 bis 1994 weniger Kinder mit niedrigem Apgar-Score und afroamerikanischer Herkunft unter den Falschpositiven befanden, beide Faktoren sind mit erhöhtem IRT (bei nicht erhöhtem CF-Risiko) assoziiert. D.h. die Patientenpopulationen in beiden Screeningperioden waren nicht identisch.</p>																
20	Nebenwirkungen	k.A.																
21	Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit	<table border="1"> <thead> <tr> <th>IRT</th> <th>Sens. (%)</th> <th>Spez. (%)</th> <th>PPV (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IRT (≥180 ng/mL), 1985-1991</td> <td>87,0</td> <td>99,9</td> <td>12,5</td> </tr> <tr> <td>IRT/DNA (≥110 ng/mL), 1991-1994</td> <td>90,9</td> <td>99,9</td> <td>11,0</td> </tr> <tr> <td>IRT ≥180 (ng/mL), 1991-1994 [errechnete Daten]</td> <td>100</td> <td>99,9</td> <td>11,8</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bei allen Angaben sind Babies mit Mekoniumileus ausgeschlossen. Erstellt aus Tabelle 2, S. 821</p>	IRT	Sens. (%)	Spez. (%)	PPV (%)	IRT (≥180 ng/mL), 1985-1991	87,0	99,9	12,5	IRT/DNA (≥110 ng/mL), 1991-1994	90,9	99,9	11,0	IRT ≥180 (ng/mL), 1991-1994 [errechnete Daten]	100	99,9	11,8
IRT	Sens. (%)	Spez. (%)	PPV (%)															
IRT (≥180 ng/mL), 1985-1991	87,0	99,9	12,5															
IRT/DNA (≥110 ng/mL), 1991-1994	90,9	99,9	11,0															
IRT ≥180 (ng/mL), 1991-1994 [errechnete Daten]	100	99,9	11,8															
22	Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern	k.A.																

	<b>des Indextests umgegangen?</b>	
23	<b>Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?</b>	k.A.
24	<b>Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?</b>	k.A.
25	<b>a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse)</b> <b>b) Bewertung der klinischen Anwendbarkeit</b>	<p>Aus der Vierfeldertafel ergeben sich z.T. andere Werte für Sensitivität als in der Publikation angegeben (frühe Gruppe 84% vs. 87%).</p> <p>Tabelle 4 zeigt eine positive Korrelation zwischen IRT-Werten und dem CF-Risiko.</p> <p>In der Studie werden keine IRT-Mittelwerte berichtet; DNA-Tests wurden durchgeführt, wenn der IRT-Level &gt;98. Perzentile lag.</p>
26	<b>Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?</b>	fraglich wg. Teststrategie



Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Hammond KB, Abman SH, Sokol RJ, Accurso FJ. Efficacy of statewide neonatal screening for cystic fibrosis by assay of trypsinogen concentrations. N Eng J Med 1991;325:769-774.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Es handelt sich um die Auswertung von Screeninguntersuchungen in US-Bundesstaat Colorado aus den Jahren 1982 bis 1987 mittels IRT/IRT-Teststrategie. Drei Fragen sollten beantwortet werden: 1. Cut-off-Wert und Falschpositive bzw. Falschnegative Ergebnisse 2. Bedeutung abnehmender IRT-Konzentrationen mit zunehmendem Alter 3. Machbarkeit der Durchführung von Schweißtests bei Säuglingen jünger als 3 Monate. b) ja
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningprogramm in Colorado, USA Finanzierung durch Grants des Bureau Maternal and Child Health and Crippled Children's Services (MCJ-080508-03), der Cystic Fibrosis Foundation und des General Clinical Research Branch (RR-00069) der NIH.
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	Alle zwischen dem 1.4.1982 und 30.9.1987 (mit einer Lücke von April bis Oktober 1984) Neugeborenen in Colorado wurden zwischen dem 1. und 4. Lebenstag getestet. Kinder, die anhand eines Mekoniumileus diagnostiziert wurden, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.  Insgesamt wurden 279.399 Neugeborene gescreent.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? <b>Screeningstudie</b>
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b>
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest
9	<b>Beschreibung der</b>	IRT mittels RIA. Bei initial erhöhtem IRT wurde ein Retest an einer

	<b>technischen Details zu Material und Methoden von Indextest und Referenzstandard</b>	neuen Blutprobe mit einem erniedrigten Cut-off von 80 µg/l (bis Ende 1983 120 µg/l) durchgeführt (innerhalb von 2-8 Wochen).
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	Schweißtest als Referenztest, positiv bei einem Cut-off von >60 mmol/l. In einem Subsample (Protokoll B) von 168 Säuglingen wurde der Schweißtest durchgeführt, wenn das IRT im Retest unter dem Grenzwert blieb (zur Evaluation des Grenzwerts beim IRT-Retest).  IRT Cut-off ≥140µg/l
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	1982-1987
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	279.399 Neugeborene, davon hatten 73 CF
16	a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten	a) s. Feld 15 b) nicht anwendbar

	oder nicht erhalten.	
17	Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.	2-8 Wochen
18	Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.	Nicht anwendbar
19	Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse	<p>Der mittlere IRT-Wert für CF-Kinder betrug initial <math>296 \pm 14 \mu\text{g/l}</math> und nach Retest <math>258 \pm 17 \mu\text{g/l}</math>, was auf eine Abnahme des IRT-Spiegels in den ersten drei Lebensmonaten hinweist. 304 Schweißtests wurden bei den gescreenten Kindern durchgeführt. 61 CF-Fälle wurden anhand des IRT-Screenings identifiziert, 12 Kinder wurden nicht gefunden (Falschnegative).</p> <p>Sensitivität: <math>54/61 = 0.8852</math></p> <p>Spezifität: <math>73/279338 = 0.9997</math></p> <p>PPV: 42,5%</p> <p>NPV: 99,997%</p>
20	Nebenwirkungen	k.A.
21	Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit	s. Feld 19
22	Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?	k.A.
23	Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt	k.A.

	wurden?	
24	Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?	k.A.
25	a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse) b) Bewertung der klinischen Anwendbarkeit	Es ist unklar, wie viele Neugeborene nicht gescreent wurden (Teilnahmequote). Aufgrund relativ hoher Cut-off-Werte für IRT war die Sensitivität nicht besonders hoch, es wurden relativ wenige Schweißtests durchgeführt, die Spezifität war dafür nahe 100%.
26	Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?	Vermutlich gegeben

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Heeley AF, Heeley ME, King DN, Kuzemko JA, Walsh MP. Screening for cystic fibrosis by dried blood spot trypsin assay. Arch Dis Child 1982;57:18-21.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Ergebnisse eines lokalen Screeningprogramms mit dem IRT/IRT/Schweißtest-Protokoll. b) nein
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningprogramm in der Region East Anglia, UK keine Angaben zur Finanzierung
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	IRT-Messungen an 14.000 Fersenblutproben von Neugeborenen in East Anglia, England über einen Zeitraum von einem Jahr.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? <b>Screeningstudie</b>
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b>
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest ohne nähere Angaben
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	Zwischen dem 6. und 9. Lebensstag wurden Blutproben entnommen. Zusätzlich wurden Proben von 61 Babies (Alter 2 Tage bis 6 Monate) mit klinischem Verdacht auf CF entnommen (inklusive Neugeborene mit Mekoniumileus). Lag der IRT-Wert über dem Grenzwert wurde ein zweiter IRT anhand einer neuen Blutprobe bestimmt. Bei weiterhin erhöhtem IRT wurde ein Schweißtest durchgeführt. Der zweite IRT wurde 5-15 Wochen nach dem initialen IRT durchgeführt.
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Index-test und Referenz-Standard</b>	Schweißtest als Referenztest, keine Angaben zum Grenzwert  IRT wurde mit einem modifizierten „CIS trypsin RIA kit“ gemessen, der Grenzwert wurde auf 80ng/ml (etwa 99,8. Perzentile) festgelegt.

11	Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren	k.A.
12	Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?	k.A.
13	Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung	Proben wurden im Zeitraum von einem Jahr entnommen, keine Angabe des Jahres selbst
15	Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation	5 aus 14.000 Neugeborenen
16	a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.	a) s. Feld 15 b) nicht anwendbar
17	Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.	5-14 Wochen
18	Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten	Nicht anwendbar

	ten mit der Zielerkrankung.	
19	<b>Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse</b>	Bei 0,2% der Neugeborenen (d.h. N=28) war der IRT-Grenzwert überschritten. Davon bestätigten sich 5 als CF-Fälle im Schweißtest. Falschnegative wurden im Zeitraum der Studien nicht identifiziert.  Die Diagnosestellung mittels Schweißtest erfolgte zwischen der 5. und 14. Lebenswoche.
20	<b>Nebenwirkungen</b>	k.A.
21	<b>Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit</b>	Sens. 100%, Spez. 99,8%, PPV 17,9%
22	<b>Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?</b>	k.A.
23	<b>Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?</b>	k.A.
24	<b>Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?</b>	k.A.
25	<b>a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse) b) Bewertung der klinischen Anwendbarkeit</b>	Es handelt sich um die erste Studie, die IRT im Rahmen eines Screenings untersuchte. Im Addendum wird erwähnt, dass mittlerweile 20.000 Neugeborene getestet wurden. Mangels weiterer Details werden hier nur die Zahlen aus dem Haupttext verwertet. Die Publikation berichtet viele Details nicht (genau), z.B. wann genau die Studie durchgeführt wurde oder in welchem Zeitraum nach einem positiven IRT ein Schweißtest durchgeführt wurde. Es wurden auch Neugeborene mit Mekoniumileus in die Auswertung einbezogen.
26	<b>Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse</b>	Vermutlich gegeben



	se?	
--	-----	--



Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Krulisová V, Balascaková M, Skalická V, Piskácková T, Holubová A, Paderová J, Krenková P, Dvoráková L, Zemková D, Kracmar P, Chovancová B, Vávrová V, Stambergová A, Votava F, Macek M, Jr. Prospective and parallel assessments of cystic fibrosis newborn screening protocols in the Czech Republic: IRT/DNA/IRT versus IRT/PAP and IRT/PAP/DNA. Eur J Pediatr 2012: DOI: 10.1007/s00431-012-1747-z.  Krulisova V, Balascakova M, Skalicka V, Piskackova T, Holubova A, Stambergova A, Dvorakova L, Krenkova P, Zemkova D, Kracmar P, Chovancova B, Vavrova V, Macek M Jr., Votava F. The comparison of parallel IRT/DNA/IRT and IRT/PAP/DNA+ST cystic fibrosis newborn screening protocols in the Czech Republic. 2011 (Kongress-abstract).
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) k.A. b) Evaluation des IRT-DNA-IRT-Protokoll mit IRT-PAP bzw. IRT-PAP-DNA-Protokollen
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Studie der medizinischen Fakultät der Universität Prag, Tschechien, Daten aus der Region Böhmen von August 2009 bis Januar 2011.
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	106.522 Neugeborene in der Region Böhmen
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<i>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</i> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? Nicht relevant (Screeningprogramm)
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input type="checkbox"/> Konsekutive Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2) X <i>Andere Folge der Rekrutierung (bitte benennen):</i> Screeningstudie: alle Tests wurden aus derselben Blutprobe durchgeführt
7	<b>Art der Datensammlung</b>	X Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant? <input type="checkbox"/> Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest: Pilocarpin-Iontophorese, positiv bei Chlorid $\geq 60$ mmol/l; grenzwertig bei 30-60 mmol/l (dann klinische Untersuchung, erweiterte Gendiagnostik).
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenz-</b>	Analyse aus dem Fersenblut (entnommen 72-96 h bzw. 2 Monate nach Studienbeginn 48-74 h nach der Geburt). IRT mittels AutoDELFI A Neonatal IRT-Kit (Perkin-Elmer, Finnland), PAP mittels ELISA (MucoPAP, DYNABIO, Frankreich). DNA mittels Testkit auf 32 Mutationen (bis Juli 2010) bzw. 50 Mutationen mit Elucigene DF-

	<b>standard</b>	EU1 bzw CF-EU2, Gen-Probe, UK). Keine Anpassung an revidierten Faktor im März 2011 (mal 1,6), d.h. alle PAP-Werte in der Studie sind um den Faktor 1,6 zu niedrig (vgl. <a href="http://www.isns-neoscreening.org/htm/news_detail.htm?id=130">http://www.isns-neoscreening.org/htm/news_detail.htm?id=130</a> ).
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	IRT-DNA-IRT-Strategie: Screening positiv wenn IRT $\geq$ 65 ng/ml (99. Perzentile) und 1 oder 2 DNA-Mutationen oder IRT $\geq$ 200 ng/ml (99,95. Perzentile) (Failsafe). Wenn IRT $\geq$ 200 ng/ml, dann neue Blutprobe und erneute IRT-Bestimmung (positiv wenn IRT $\geq$ 50 ng/ml bis Tag 42 oder $\geq$ 30 ng/ml ab Tag 42).  IRT-PAP-Strategie: Screening positiv wenn a) IRT $\geq$ 50 ng/ml (97,5. Perzentile) und PAP $\geq$ 1,8 ng/ml oder b) IRT $\geq$ 100 ng/ml und PAP $\geq$ 1,0 ng/ml (PAP jeweils Mittelwert aus zwei Messungen).  IRT-PAP-DNA-Strategie: Wenn positiv entsprechend den Kriterien der IRT-PAP-Strategie zusätzliche Mutationsanalyse, Überweisung zum Schweißtest nach Detektion von 1 oder 2 Mutationen.
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	August 2009 bis Januar 2011
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	106.522 Neugeborene in der Region Böhmen, CF-Patienten: 21; Kinder mit Mekoniumileus wurden in der Analyse berücksichtigt.

16	<p>a) <b>Prävalenzangaben in der Studie</b></p> <p>b) <b>Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.</b></p>	<p>a) s. Feld 15</p> <p>b) nicht anwendbar</p>
17	<p><b>Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.</b></p>	k.A.
18	<p><b>Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.</b></p>	Nicht anwendbar
19	<p><b>Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse</b></p>	<p>IRT-DNA-IRT-Strategie:</p> <p>IRT positiv: 1.158 (1,09%)</p> <p>Screening positiv: 123 (0,12%)</p> <p>Anzahl Schweißtests (indiziert/tatsächlich durchgeführt): 77/72</p> <p>CF-Carrier: 55</p> <p>Falsch-positiv: 99</p> <p>Falsch-negativ: 2</p> <p>Sensitivität: 90,5%</p> <p>Spezifität: 99,91%</p> <p>IRT-PAP-Strategie:</p> <p>IRT positiv 260 (0,24%)</p> <p>Screening positiv: 260 (0,24%)</p> <p>Anzahl Schweißtests (indiziert/tatsächlich durchgeführt): 260/204</p> <p>Falsch-positiv: 188</p> <p>Falsch-negativ: 5</p> <p>Sensitivität: 76,2%</p> <p>Spezifität: 99,8%</p> <p>IRT-PAP-DNA-Strategie:</p> <p>IRT positiv: 27 (0,03%)</p> <p>Screening positiv: 27 (0,03%)</p> <p>Anzahl Schweißtests (indiziert/tatsächlich durchgeführt): 27/24</p> <p>CF-Carrier: 12</p>

		<p>Falsch-positiv: 9 Falsch-negativ: 6 Sensitivität: 71,4% Spezifität: 99,99%</p> <p>CF-Patienten: 21</p> <p>Prävalenz: 1:5.072</p>
20	<b>Nebenwirkungen</b>	k.A.
21	<b>Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit</b>	s. Feld 19
22	<b>Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?</b>	k.A.
23	<b>Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?</b>	k.A.
24	<b>Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?</b>	k.A.
25	<p>a) <b>Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse)</b></p> <p>b) <b>Bewertung der klinischen Anwendbarkeit</b></p>	<p>IRT-Grenzwert für die IRT-DNA-Strategie höher (65 ng/ml) als für IRT-PAP(-DNA)-Strategie, was die Vergleichbarkeit beider Strategien erschwert. Durch den niedrigeren Grenzwert in der IRT-PAP-Strategie wurden zunächst fast dreimal so viele Neugeborene als IRT-positiv identifiziert als in der IRT-DNA-Strategie. Bei gleichen Grenzwerten hätten möglicher Weise andere Ergebnisse resultiert</p> <p>21,5% der IRT-PAP-pos. Kinder kamen nicht zum Schweißtest, DNA-Tests in der IRT-PAP-DNA-Strategie nur für diese 204 Kinder durchgeführt</p> <p>Neugeborene mit Mekoniumileus wurden in die Berechnung der Testgüte eingeschlossen (1 von 21 identifizierten Fällen).</p>
26	<b>Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?</b>	Keine Einschränkung.

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Larsen J, Campbell S, Faragher EB, Götz M, Eichler I, Waldherr S, Dobianer K, Spona J. Cystic fibrosis screening in neonates-measurement of immunoreactive trypsin and direct genotype analysis for delta F508 mutation. Eur J Pediatr 1994;153:569-573.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Evaluation einer IRT/DNA/Schweißtest-Screeningstrategie unter Einsatz einer neuen DNA-Analysemethode.  b) nein
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Studie an 6 Wiener Geburtskliniken, kein Screeningprogramm keine Angaben zur Finanzierung
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	19.992 Neugeborene in 6 Wiener Geburtskliniken von Januar 1988 bis April 1991.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? <b>Screeningstudie</b>
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b>
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b> Prospektive Studie (IRT/Schweißtest) mit retrospektiver DNA-Analyse in einer Teilstichprobe
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	Am 5. Lebenstag wurde Fersenblut entnommen und innerhalb einer Woche der IRT gemessen. Bei Überschreiten des Grenzwerts wurden die Eltern per Brief benachrichtigt und zum Schweißtest eingeladen.  Über einen Zeitraum von 6 Monaten wurden retrospektiv die Proben von Kindern mit IRT über dem Grenzwert (N=22) auf $\Delta F508$ aus derselben Blutprobe getestet, aus der auch IRT bestimmt wurde.
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Katego-</b>	Schweißtest: Grenzwert bei 60mmol/l Na und 70mmol/l Cl.  IRT wurde mit dem „RIA-gnost Trypsin neonatal“-Test, Behring bestimmt. Der Grenzwert wurde zunächst auf 900ng/ml, ab Juni 1989

	rien der Ergebnisse von Index-test und Referenz-Standard	auf 750ng/ml festgelegt.
11	Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Index-test und den Referenzstandard durchführen und interpretieren	k.A.
12	Verblindung der Auswerter von Index-test und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?	k.A.
13	Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung	1988-1991
15	Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation	12 aus 19.992 Neugeborenen
16	a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Index-test und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.	a) s. Feld 15 b) nicht anwendbar
17	Zeitintervall zwischen Index-test und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.	k.A.
18	Darstellung der Ver-	Nicht anwendbar

	teilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.	
19	Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse	<p>In zwei Zentren wurde ermittelt, dass ca. 11% der benachrichtigten Eltern auch nach dreimaliger Aufforderung nicht zum Schweißtest erschienen waren.</p> <p>119 (0,6%) der Neugeborenen hatten einen IRT oberhalb des Grenzwerts von 750ng/ml. Es wurden aber nur 95 (80%) zum Schweißtest eingeladen, von denen 88 (74%) auch erschienen. Bei 8 lag der IRT unter 900ng/ml, 16 aufgrund von "Verwaltungsfehlern".</p> <p>Insgesamt 12 Neugeborene (0,06%) mit CF wurden im Studienzeitraum identifiziert. Bei 11 Kindern wurde mittels Schweißtest eine CF diagnostiziert, 1 Kind war im IRT-Test falschnegativ.</p> <p>In der DNA-Mutationsanalyse wurden ein homozygotes und zwei heterozygote Kinder (davon 1 Carrier) identifiziert.</p>
20	Nebenwirkungen	k.A.
21	Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit	Sens. 91,7%, Spez. 99,5%, PPV 9,2%
22	Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?	k.A.
23	Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?	k.A.
24	Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?	k.A.
25	a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studien-	Die Studie kann nicht zur Evaluation der propagierten IRT/DNA/Schweißtest-Strategie herangezogen werden, sondern erlaubt lediglich Aussagen zur Effektivität der IRT/Schweißtest-

	<b>qualität, Haupt- ergebnisse)</b> <b>b) Bewertung der klinischen An- wendbarkeit</b>	Strategie. Deshalb wurden nur diese Daten in der Auswertung berücksichtigt. Es handelt sich um eine Studie, nicht um ein Screeningprogramm. Laut den Autoren wurden keine weiteren falschnegativen Kinder bzw. CF unter denjenigen, die nicht zum Schweißtest erschienen waren, entdeckt. Im Gegensatz zu anderen Screeningprogrammen wurde kein IRT-Retest durchgeführt.
<b>26</b>	<b>Wie ist die Übertrag- barkeit der Ergebnis- se?</b>	fraglich wg. der Teststrategie



Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Narzi L, Lucarelli M, Lelli A, Grandoni F, Lo Cicero S, Ferraro A, Matarazzo P, Delaroche I, Quattrucci S, Strom R, Antonelli M. Comparison of two different protocols of neonatal screening for cystic fibrosis. Clin Genet 2002;62:245-249.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Vergleich einer IRT/IRT-Screeningstrategie mit einer IRT/DNA/IRT-Strategie in der Region Lazio (Rom). Ziel war es, die Sensitivität der bisherigen Screeningstrategie zu ermitteln und mit der neuen Strategie zu vergleichen.  b) ja
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningprogramm in Italien (Lazio, Rom) keine Angaben zur Finanzierung, Bericht aus dem Screening-Zentrum der Universität Rom
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	200.000 Neugeborene in der Zeit von 1992 bis 2000, unterteilt in ein zweistufiges Protokoll von 1992 bis August 1998 und ein dreistufiges Protokoll von September 1998 bis 2000. Hier nur der letzte Zeitraum berücksichtigt, N=51.844.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? <b>Screeningstudie</b>
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b>
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	1. IRT/IRT-Screening: Am 2.-5. Lebenstag wurde der IRT-Wert bestimmt und bei Überschreiten des Grenzwerts wurde in der 3.-5. Lebenswoche ein zweiter IRT-Test anhand einer neuen Blutprobe bestimmt. Wenn der IRT-Grenzwert weiterhin überschritten wurde, erfolgte ein Schweißtest.  2. IRT/DNA/IRT-Screening: Am 2.-5. Lebenstag wurde der IRT-Wert bestimmt und bei Über-

		schreiten des Grenzwerts wurde eine DNA-Mutationsanalyse vorgenommen. In der 3.-5. Lebenswoche wurde ein zweiter IRT-Test anhand einer neuen Blutprobe bestimmt. Wenn der IRT-Grenzwert weiterhin überschritten wurde oder der DNA-Test positiv ausfiel, erfolgte ein Schweißtest.
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	<p>Schweißtest: Grenzwert bei 60mmol/l</p> <p>IRT wurde mit dem RIA kit von Sorin bestimmt. Der Cutoff wurde auf 80ng/ml (bis August 1998) bzw. variabel (ab September 1998) festgelegt, was dem Mittelwert plus 3 SD entsprach. Für den Retest wurde (bis August 1998) ein Grenzwert von 60ng/ml festgelegt, ab September 1998 wurde ebenfalls ein variabler Wert (Mittelwert plus 2 SD) verwendet.</p> <p>Ab September 1998 wurde bei allen Neugeborenen mit einem IRT über dem Grenzwert eine DNA-Mutationsanalyse für die 31 weltweit häufigsten Mutationen durchgeführt (inklusive der 10 häufigsten Mutationen in Italien). Der zweite IRT wurde unabhängig vom Ergebnis der DNA-Analyse durchgeführt.</p> <p>Ein positiver Fall lag demnach vor, wenn mindestens eine Mutation gefunden wurde oder wenn beide IRT-Tests oberhalb des Grenzwerts lagen.</p>
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Index-test und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Index-test und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	1992-2000
15	<b>Klinische und demographische Be-</b>	51844 Neugeborene

	<b>schreibung der Studienpopulation</b>	
16	a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.	a) s. Feld 15 b) nicht anwendbar
17	Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.	2. IRT-Test zwischen der 3. und 5. Lebenswoche
18	Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.	Nicht anwendbar
19	Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse	Da exakte Zahlen für den Gesamtzeitraum nicht angegeben sind, werden nur die Daten aus der Tabelle 1 für den Zeitraum von September 1998 bis September 2000 ausgewertet. In diesem Zeitraum wurden 51.844 Neugeborene getestet.
20	Nebenwirkungen	k.A.
21	Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit	Auswertung für IRT/IRT-Strategie: Sens. 76,2%, Spez. 98,7%, PPV 2,28%. Anzahl der durchgeführten Schweißtests: 28  IRT/DNA/IRT-Strategie: Sens. 95,2%, Spez. 98,7%, PPV 2,84%. Anzahl der durchgeführten Schweißtests: 52. Insgesamt wurden mit dieser Strategie 26 Carrier identifiziert.
22	Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?	k.A.

23	Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?	k.A.
24	Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?	k.A.
25	<p>a) <b>Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse)</b></p> <p>b) <b>Bewertung der klinischen Anwendbarkeit</b></p>	Es werden keine exakten Zahlen für den untersuchten Zeitraum angegeben. Es fehlen Angaben, wie Falschnegative identifiziert wurden. Eine eindeutige Differenzierung in symptomatische und asymptomatische CF-Fälle fehlt, insbesondere ist unklar, ob symptomatische Fälle in Tabelle 1 enthalten sind. Es ist nicht angegeben, wie viele Neugeborene einen Mekoniumileus hatten.
26	Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?	vermutlich gegeben

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Ploier R, Emhofer J, Licka B, Rezanka E, Turnher H. Regionales Mukoviszidose-Screening mittels immunreaktivem Trypsin aus dem Nabelschnurblut. Pädiatrie Pädologie 1991;26:263-366.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Auswertung einer IRT/Schweißtest-Screeningstrategie im Rahmen der Neugeborenenuntersuchung in einer Geburtsklinik. b) nein
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Einzelzenterstudie Landeskrankenhaus Steyr, Österreich keine Angaben zur Finanzierung
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	4.507 Neugeborene von 1987 bis 1989 in einem österreichischen Krankenhaus.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? <b>Screeningstudie</b>
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b>
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Referenztest war der Schweißtest, gemessen mit dem Skin chloride meter (Orion)
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	Bestimmung des IRT aus dem Nabelschnurblut unmittelbar nach der Geburt. Es ist keine spezifische Fragestellung angegeben. Unmittelbar post partum wurde der IRT-Wert bestimmt. Bei Überschreitung des Grenzwerts wurde innerhalb von 6 Wochen ein Schweißtest durchgeführt.
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Index-test und Referenz-Standard</b>	Schweißtest: keine Angaben zum Grenzwert  IRT wurde mittels einem RIA (RIAgnost, Behring) bestimmt. Der Cutoff wurde mit 1.204,5ng/ml (Mittelwert + 3 SD) festgelegt. Der Cutoff wurde in einer Voruntersuchung im Jahr 1986 ermittelt und wird als übereinstimmend mit Angaben aus der Literatur mit dem gleichen Testkit bezeichnet. Die absoluten Werte liegen im Nabelschnurblut höher als in getrockneten Blutproben.

11	Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren	k.A.
12	Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?	k.A.
13	Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung	1987-1989
15	Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation	2 CF-Fälle bei 4.507 Neugeborenen
16	a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.	a) s. Feld 15 b) nicht anwendbar
17	Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.	Schweißtest in der 6. Lebenswoche
18	Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten	Nicht anwendbar

	ten mit der Zielerkrankung.	
19	<b>Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse</b>	Bei 75 Neugeborenen (1,7%) fand sich ein erhöhtes IRT, bei 69 wurde ein Schweißtest durchgeführt. Keine Angaben zu den 6 Kindern ohne Schweißtest. In 2 Fällen wurde eine CF diagnostiziert. Falschnegative wurden bis zur Publikation nicht bekannt (maximale Nachbeobachtungszeit 4 Jahre).
20	<b>Nebenwirkungen</b>	k.A.
21	<b>Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit</b>	Sens. 100%, Spez. 98,4%, PPV 2,7%
22	<b>Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?</b>	k.A.
23	<b>Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?</b>	k.A.
24	<b>Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?</b>	k.A.
25	<b>a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse)</b> <b>b) Bewertung der klinischen Anwendbarkeit</b>	Es handelt sich nicht um ein systematisches Screeningprogramm, sondern um eine Studie über drei Jahre in einem Krankenhaus. Art und Zeitpunkt der Blutentnahme (Nabelschnurblut post partum) unterscheiden sich von anderen Screeningprogrammen. Eine Perzentile für den IRT-Wert ist nicht angegeben. Die Anzahl der Falschnegativen ist unbekannt, so dass die Angaben zur Sensitivität nur bedingt als valide angesehen werden können.
26	<b>Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnis-</b>	fraglich (Teststrategie)



	se?	
--	-----	--



Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Pollitt RJ, Dalton A, Evans S, Hughes HN, Curtis D. Neonatal screening for cystic fibrosis in the Trent region (UK): two-stage immunoreactive trypsin screening compared with a three-stage protocol with DNA analysis as an intermediate step. J Med Screen 1997;4:23-28.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Vergleich eines dreischrittigen Screeningprotokolls (IRT/DNA/Heterozygote-IRT) mit einem zweischrittigen Protokoll (IRT/DNA) in der Region Trent, UK. Ziel ist die möglichst geringe Belastung der Eltern durch eine Reduktion von zweiten Blutproben und der Durchführung von Schweißtests.  b) nein
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningprogramm in der Region Trent, UK Finanzierung durch eine Zuwendung des Children's Hospital Research, Sheffield
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	437.859 Neugeborene von August 1989 bis März 1996, davon 311.857 in der ersten Beobachtungsperiode, 125.973 in der zweiten.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben?  Screeningstudie
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b>
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest ohne nähere Angaben.
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	Blutentnahme am 6. Lebenstag. Kinder mit Mekoniumileus wurden nicht mittels IRT getestet. Der IRT-Grenzwert war für beide Screeningperioden gleich.  1. Protokoll IRT/DNA von August 1989 bis März 1994: Bei Überschreiten des IRT-Grenzwerts wurde innerhalb von 27 Tagen eine zweite Blutprobe entnommen und die IRT-Messung wiederholt. Wenn der zweite IRT >80ng/ml lag, wurde ein Schweißtest durchgeführt. Außerdem wurden retrospektiv bei der Mehrzahl der

		<p>IRT-positiven DNA-Analysen vorgenommen.</p> <p>2. Protokoll IRT/DNA/IRT von April 1994 bis März 1996: Bei Überschreiten des IRT-Grenzwerts wurde eine DNA-Analyse auf <math>\Delta F508</math> durchgeführt. Homozygote wurden unmittelbar als CF-Fälle klassifiziert. Bei Heterozygoten wurde ebenfalls innerhalb von 27 Tagen ein zweiter IRT-Wert bestimmt. Wenn der zweite IRT <math>&gt;80\text{ng/ml}</math> lag, wurde ein Schweißtest durchgeführt.</p>
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	<p>Schweißtest: keine Angaben zum Grenzwert</p> <p>IRT-Messung mittels des Sorin Trypsik kit (RIA), der Grenzwert wurde auf <math>90\text{ng/ml}</math> (bzw. <math>80\text{ng/ml}</math> beim zweiten Test) festgelegt, so dass bei ca. 0,4-0,6% der Neugeborenen der IRT wiederholt werden musste. Der Cutoff lag bei der 99,4. Perzentile (Tabelle 2).</p>
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Index-test und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Index-test und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	1989-1996
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	siehe Feld 19
16	<p>a) Prävalenzangaben in der Studie</p> <p>b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die</p>	<p>a) s. Feld 15</p> <p>b) nicht anwendbar</p>

	<b>den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.</b>	
17	<b>Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.</b>	im ersten (zweistufigen) Protokoll wurde das Blut von Heterozygoten am 27. Tag erneut untersucht
18	<b>Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.</b>	<b>Nicht anwendbar</b>
19	<b>Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse</b>	<p>1. Protokoll:</p> <p>23 Kinder hatten einen Mekoniumileus und wurden nicht gescreent. Im ersten IRT waren 1.849 Neugeborene (0,59%) positiv. Vor der zweiten IRT-Messung wurde bei 8 Kindern aufgrund positiver Familienanamnese oder klinischer Symptome eine CF diagnostiziert. Bei 9 weiteren Kindern wurde retrospektiv eine CF auf der Basis einer DNA-Analyse diagnostiziert, ohne dass ein zweiter IRT bestimmt worden wäre. (Diese 9 Fälle wurden in die Kalkulation einbezogen, weil sie vermutlich beim zweiten IRT aufgefallen wären. Die 8 klinisch/anamnestisch diagnostizierten Fälle wurden nicht in die Kalkulation einbezogen.) Insgesamt wurden 80 CF-Fälle mittels Screening identifiziert, 6 Kinder wurden übersehen (falschnegativ). Schweißtests wurden bei 97 Neugeborenen (5,3%) durchgeführt. Insgesamt wurden 62 heterozygote Carrier identifiziert.</p> <p>2. Protokoll:</p> <p>Bei 6 Kindern wurde die CF anhand eines Mekoniumileus diagnostiziert. Bei 726 Neugeborenen war der IRT erhöht (0,58%). Für 58 Neugeborene wurde eine zweite Blutprobe angefordert, bei 19 (2,6%) wurde ein Schweißtest durchgeführt, von denen bei 17 eine CF bestätigt wurde. Insgesamt 3 waren falschnegativ, außerdem wurden 37 Carrier identifiziert.</p>
20	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>k.A.</b>
21	<b>Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit</b>	<p>1. Protokoll Sens. 93,0%, Spez. 99,4%, PPV 4,4%</p> <p>2. Protokoll Sens. 93,6%, Spez. 99,5%, PPV 6,1%</p>
22	<b>Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnis-</b>	<b>k.A.</b>

	<b>sen und Ausreißern des Indextests umgegangen?</b>	
23	<b>Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?</b>	k.A.
24	<b>Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?</b>	k.A.
25	<b>a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse)</b> <b>b) Bewertung der klinischen Anwendbarkeit</b>	Ob alle falschnegativen Fälle erfasst wurden, kann zum Zeitpunkt der Publikation nicht beurteilt werden. Das dreischrittige Protokoll führt zu einer erheblichen Reduktion von erneuten Blutproben und der durchgeführten Schweißtests.
26	<b>Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?</b>	vermutlich gegeben

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Ranieri E, Lewis BD, Gerace RL, Ryall RG, Morris CP, Nelson PV, Carey WF, Robertson EF. Neonatal screening for cystic fibrosis using immunoreactive trypsinogen and direct gene analysis: four years' experience. <i>BMJ</i> 1994;308:1469-1472.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Evaluation des Nutzens (Sensitivität, geringe Recallrate) einer IRT/DNA-Screeningstrategie in Südaustralien (Adelaide). b) ja
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningprogramm in Adelaide, Australien keine Angaben zur Finanzierung, universitäre Arbeitsgruppe
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	88.752 Neugeborene von Dezember 1989 bis Dezember 1993
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? <b>Screeningstudie</b>
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b>
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	Prospektive Studie mit einer Laufzeit von 4 Jahren. Wichtigster Endpunkt war die Identifikation aller Neugeborenen mit CF.  IRT/DNA-Screeningstrategie: Blutproben wurden am 3.-5. Lebenstag entnommen; IRT- und DNA-Test wurde auch bei positiver Familienanamnese und bei Vorliegen von Mekoniumileus durchgeführt.  Bei einem IRT oberhalb des Grenzwerts wurde eine DNA-Analyse vorgenommen. Bei Homozygotie oder Compound-Heterozygoten wurde direkt mit CF-Therapie begonnen. Wurde nur eine Mutation entdeckt, wurde ein Schweißtest innerhalb der ersten 3-4 Lebenswochen durchgeführt. Bei Heterozygoten wurden auch den Eltern

		und Verwandten Gentests angeboten. Auch Neugeborene mit Mekoniumileus wurden einem Schweißtest unterzogen.
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	<p>Schweißtest: Grenzwert war &lt;50mmol/l für Natrium bzw. &lt;50mmol/l für Chlorid.</p> <p>IRT mittels Immunoassay (AGEN-Immunoassay, ab 1992: DELFIA) gemessen. Für den AGEN-Assay lag der Grenzwert bei 78µg/l, für DELFIA bei 142µg/l, was jeweils der 99. Perzentile entsprach.</p> <p>DNA-Analyse auf die 5 häufigsten Mutationen durchgeführt (ΔF508, ΔI506, G542X, G551D und R553X). Ergebnisse lagen nach 1-2 Wochen vor.</p>
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	1989-1993
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	29 Fälle bei 88.752 Neugeborenen
16	<p>a) Prävalenzangaben in der Studie</p> <p>b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten</p>	<p>a) s. Feld 15</p> <p>b) nicht anwendbar</p>

	oder nicht erhalten.	
17	Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.	Schweißtest in der 3.-4. Lebenswoche
18	Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.	Nicht anwendbar
19	Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse	<p>Ein IRT oberhalb des Grenzwerts wurde bei 1.004 Neugeborenen (1,13%) festgestellt, von denen 912 keine DNA-Mutation aufwiesen. 23 wurden durch die DNA-Analyse als CF-Fälle diagnostiziert (Homozygote oder Compound-Heterozygote). Bei 69 Babies (0,078%) wurde ein Schweißtest durchgeführt, der in 6 Fällen positiv war. Insgesamt wurden also 29 CF-Fälle identifiziert. 975 Babies waren falschpositiv (1,1%). Zum Zeitpunkt der Publikation war kein falschnegativer Fall bekannt geworden. Das mediane Diagnosealter lag bei 3 Wochen.</p> <p>Unter den 29 Fällen fanden sich allerdings auch 13 Fälle, die aus verschiedenen Gründen symptomatisch waren (6 Mekoniumileus, 5 andere klinische Symptome, 2 mit Geschwisterkindern mit CF). Wenn man diese heraus rechnet, dann verbleiben 16 Fälle, die als asymptomatisch durch das Screening identifiziert wurden. Damit würde der PPV auf 1,6% sinken.</p>
20	Nebenwirkungen	k.A.
21	Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit	Diagnostische Genauigkeit für alle Fälle: Sens. 100%, Spez. 98,9%, PPV 2,89%
22	Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?	k.A.
23	Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnun-	k.A.

	<b>gen durchgeführt wurden?</b>	
24	<b>Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?</b>	k.A.
25	<b>a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse)</b> <b>b) Bewertung der klinischen Anwendbarkeit</b>	Der PPV ist in der Publikation falsch angegeben. Problematisch ist, dass die Autoren auch die Detektion symptomatischer CF-Fälle dem Effekt des Screeningprogramms zuschreiben. Es ist dadurch auch unklar, ob sich der mediane Diagnosezeitpunkt dadurch verändert.
26	<b>Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?</b>	vermutlich gegeben



Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, Wei LJ, Bruns WT, Hassemer DJ, Laessig RH. Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. <i>Pediatrics</i> 1990;85:1001-1007.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Auswertung von IRT-Testergebnissen im Rahmen des Wisconsin-RCT zur Bewertung der Testgüte des IRT und weiterer Charakteristika.  b) nein
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningprogramm in Wisconsin, USA  Finanzierung durch Grant A001 5-01 der Cystic Fibrosis Foundation, Grants 1R01 AM34108, 5 P30 AM-26659 und RR03186 der NIH und durch Grant MCJ-009072 des Bureau of Maternal and Child Health and Resources Development, DoHHS und durch ein Grant der Mead Johnson Nutritional Division.
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	Von April 1985 bis Dezember 1988 in Wisconsin, Neugeborene. Insgesamt wurden 290.048 Proben übermittelt, in der Screeninggruppe wurden Ergebnisse von 114.962 weißen Säuglingen ausgewertet, rund 30.000 Proben von Schwarzen wurden ausgeschlossen.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? <b>Daten aus dem Interventionsarm des Wisconsin-RCT.</b>
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b>
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	IRT/Schweißtest-Strategie:  Blutprobe für IRT-Test vor der Krankenhausentlassung (innerhalb der ersten 7 Lebenstage) entnommen (bzw. am 6. Lebenstag für Frühgeborene) und zentral ausgewertet. Bei erhöhtem IRT erneute Bestimmung nach 6 Wochen anhand einer erneuten Blutprobe. Bei weiterhin erhöhtem IRT wurde ein Schweißtest durchgeführt.

10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	Schweißtest: positiv: >60 mEq/l.  IRT: modifiziertes kommerzielles Testkit von Sorin International, Cambridge, MA. Grenzwert >99,8. Perzentile (entspricht zunächst 180 ng/ml, später 160 ng/ml).
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	1985-1988
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	28 Fälle bei 114.962 Neugeborenen
16	<b>a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.</b>	a) s. Feld 15 b) nicht anwendbar
17	<b>Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard</b>	6 Wochen

	sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.	
18	Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.	Nicht anwendbar
19	Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse	Insgesamt fanden sich in der Screeninggruppe 28 CF-Fälle, davon 5 mit Mekoniumileus. 2 waren falschnegativ, 129 falschpositiv.
20	Nebenwirkungen	k.A.
21	Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit	Sens. 91,3%, Spez. 99,9%, PPV 14%
22	Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?	k.A.
23	Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?	k.A.
24	Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?	k.A.
25	a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studien-	Die Ergebnisse in der Vergleichsgruppe wurden zwar auch ausgewertet, aber nur lückenhaft berichtet und werden daher hier nicht berücksichtigt.

	<b>qualität, Haupt- ergebnisse) b) Bewertung der klinischen An- wendbarkeit</b>	Publikation von Gregg 1997 enthält neuere Daten für die Strategie IRT alleine.
<b>26</b>	<b>Wie ist die Übertrag- barkeit der Ergebnis- se?</b>	fraglich (Teststrategie)

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Sarles J, Berthézène P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, Mirallié S, Luzet K, Roussey M, Farriaux JP, Berthelot J, Dagorn JC. Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. J Pediatr. 2005;147:302-305.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Im Rahmen des französischen Neugeborenen-Screening soll eine Strategie IRT/DNA-Mutationsanalyse mit einer Strategie IRT/PAP hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit verglichen werden. Zusätzlich wird eine Abschätzung der direkten medizinischen Kosten im Vergleich vorgenommen.  b) ja
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningprogramm in Frankreich Studie von der Caisse Nationale d'Assurance Maladie finanziert.
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	Daten von Neugeborenen von November 2002 bis Dezember 2003 aus 5 Regionen, insgesamt 204.749 Babies.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben?
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b> <input type="checkbox"/> <b>Andere Folge der Rekrutierung (bitte benennen):</b> Retrospektive Studie im Rahmen eines laufenden Screeningprogramms.
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	1. IRT/DNA-Screeningstrategie (prospektiv): IRT-Test am 3. Lebenstag, gefolgt von DNA-Mutationsanalyse auf 20 Mutationen bei erhöhtem IRT. Schweißtest, wenn 1 oder 2 Mutationen gefunden wurden. Wiederholung IRT am 21. Lebenstag, wenn keine Mutation gefunden wurde und Schweißtest, wenn IRT>45ng/ml.  2. IRT/PAP-Screeningstrategie (retrospektiv, mehrere Szenarien):

		IRT und PAP wurden aus derselben Screeningkarte bestimmt und nachträglich mit der IRT/DNA-Strategie verglichen. Alle Neugeborenen werden auf IRT getestet und bei Überschreiten eines Grenzwerts wird zusätzlich PAP bestimmt. Ein Schweißtest wird durchgeführt, wenn für beide Tests Grenzwerte überschritten werden. Die Grenzwerte für die IRT/PAP-Strategie wurden variiert ( $\geq 50\text{ng/ml}$ IRT und $\geq 1,8\text{ng/ml}$ PAP vs. $\geq 100\text{ng/ml}$ IRT und $\geq 1,0\text{ng/ml}$ PAP), um die optimale Konstellation für Sensitivität und Spezifität zu erhalten. Dabei wurden Strategien, die den Ein- bzw. Ausschluss von Borderline-Fällen bevorzugen, voneinander abgegrenzt.
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	<p>Schweißtest mit folgender Klassifikation:</p> <p>negativ: <math>&lt;40\text{ mEq/l}</math></p> <p>grenzwertig: <math>40\text{-}59\text{ mEq/l}</math> (wurde bis zur Entscheidung nach 3, 6 und 12 Monaten wiederholt)</p> <p>positiv: <math>\geq 60\text{ mEq/l}</math></p> <p>IRT-Grenzwerte: <math>&gt;50\text{ng/ml}</math> (bis Feb. 2003) bzw. <math>&gt;65\text{ng/ml}</math> (ab Feb. 2003); ermittelt mit dem CIS-Bio International = RIA)</p> <p>DNA-Mutationsanalyse mittels CF20 Elucigenekit (Orchid Biosciences)</p> <p>PAP-Grenzwert wurde vorab nicht festgelegt. PAP wurde mit einem ELISA (MucoPAP, DYNABIO, Marseille) gemessen.</p> <p>Die IRT/PAP-Ergebnisse wurden vor der Diagnosestellung und anonym an die Studienzentrale übermittelt.</p>
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der</b>	2002-2003

	<b>Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	48 Fälle bei 204.749 Neugeborenen
16	a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.	a) s. Feld 15 b) nicht anwendbar
17	<b>Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.</b>	wenn nach dem 1. IRT keine Mutation gefunden wird, Wiederholung des IRT am 21. Lebensstag; keine Angaben zum Intervall bis zum Schweißtest
18	<b>Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.</b>	<b>Nicht anwendbar</b>
19	<b>Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse</b>	Vergleich der untersuchten Strategien (Tabelle 1, S. 304):  1) IRT/DNA: IRT positiv bei 1.177 Babies (0,58%). 1.028 Babies wurden am Tag 21 erneut auf IRT getestet, davon war der IRT bei 111 Babies weiterhin erhöht, es fanden sich aber keine CF-Mutationen. Bei 161 Babies wurden Mutationen gefunden: 2 Mutationen (des CFTR-Gens) bei 45 und 1 Mutation bei 116 Babies, wovon 3 an CF erkrankten. Insgesamt wurden also 48 CF-Fälle identifiziert (0,023%), wovon 5 auch nach einem Jahr keine Symptome der CF zeigten (Borderline-Fälle mit normalem Schweißtest aber 2 Mutationen). Insgesamt wurden 224 Schweißtests durchgeführt (19% der IRT-Positiven). 2 falschnegative Fälle (IRT-Grenzwert allerdings bei 65ng/ml!).  Sens. 95,8%, Spez. 99,5%, PPV 3,9%  2) IRT/PAP: Berechnungen für einen IRT-Grenzwert von 50ng/ml!

		<p>IRT positiv bei 3.890 Babies (1,9%). Ohne Testwiederholung nach 21 Tagen und anschließendem PAP-Test würden 501 Babies zum Schweißtest eingeladen (12,9%), mit Testwiederholung und anschließendem PAP-Test nur 329 (8,5%). Mit beiden Strategien werden nur Fälle identifiziert, die einen abnormalen Schweißtest aufweisen. Insgesamt wurden 5 (asymptomatische) Kinder mit CF-Mutationen nicht identifiziert (falschnegativ in der Borderline-Annahme, sonst keine Falschnegativen). Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht bezogen auf die Sensitivität und Spezifität, aber hinsichtlich der durchgeführten Schweißtests.</p> <p>Sens. 89,6%, Spez. 98,1%, PPV 1,1% (inklusive Borderline-Fälle)</p> <p>Sens. 100%, Spez. 98,1%, PPV 1,1% (ohne Borderline-Fälle - nur dieser Wert in der Metaanalyse)</p> <p>Die Autoren empfehlen, bei einem IRT&gt;50ng/ml einen PAP-Test anzuschließen. Bei einem PAP &gt;1,8ng/ml soll ein Schweißtest durchgeführt werden (bzw. bei einem IRT&gt;100ng/ml und einem PAP &gt;1,0ng/ml) (vgl. Abb. 2).</p>
20	<b>Nebenwirkungen</b>	k.A.
21	<b>Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit</b>	siehe Feld 19
22	<b>Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?</b>	k.A.
23	<b>Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?</b>	k.A.
24	<b>Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?</b>	k.A.
25	<b>a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studien-</b>	Die Angaben im Abstract, Text und in der Ergebnistabelle 1 sind schwer nachvollziehbar und teilweise widersprüchlich.



	<b>qualität, Haupt- ergebnisse)</b> <b>b) Bewertung der klinischen An- wendbarkeit</b>	In einer vorhergehenden prospektiven Studie wurde die PAP-Wertverteilung bei Neugeborenen in Frankreich bei Gesunden und bei CF-Fällen ermittelt (Sarles et al., 1999).
<b>26</b>	<b>Wie ist die Übertrag- barkeit der Ergebnis- se?</b>	fraglich (Teststrategie)

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, Kohlmüller D, Leible S, Feneberg R, Kulozik AE, Mall MA, Hoffmann GF. Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. <i>J Inherit Metab Dis</i> 2010;33 (Suppl 2):S263-71.  ergänzende Angaben aus Vortrag: Sommerburg O. CF-Neugeborenen-Screening Studie Heidelberg. Daten 04/2008-05/2012, o.O., o.J.
2	a) Wie lautet die Fragestellung? b) Wurde das Studienziel explizit formuliert?	a) k.A. b) Prospektiver validierender Vergleich der IRT-PAP-Strategie gegen die IRT-DNA-Strategie aus derselben Blutprobe.
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Studie der Universität Heidelberg, Screeningpopulation umfasst Baden-Württemberg, Saarland, Rheinland-Pfalz, ca. 100.000 Geburten pro Jahr
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	73.759 Neugeborene 4/2008-12/2009 203.714 Neugeborene 4/2008-5/2012
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<i>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</i> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben?  Nicht relevant (Screeningprogramm)
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input type="checkbox"/> Konsekutive Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2) <input checked="" type="checkbox"/> Andere Folge der Rekrutierung ( <i>bitte benennen</i> ): Screeningstudie: alle Tests wurden aus derselben Blutprobe durchgeführt
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant? <input type="checkbox"/> Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest positiv wenn $Cl^- > 60$ mmol/l grenzwertig bei $Cl^- 30-60$ mmol/l, dann erweiterte Diagnostik (klinische Untersuchung, erweiterte Gendiagnostik, rektale Biopsie)
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	IRT-PAP aus derselben Blutprobe 36-72 Std. nach Geburt entnommen IRT mittels AutoDELFI-Neonatal IRT Kit (PerkinElmer, Turku) PAP mittels MucoPAP-Kit (Dynabio, Marseille) – detailliertes Vorgehen beschrieben IRT und PAP werden bei auffälligem Befund jeweils zweimal durch-

		geführt. DNA-Test auf 4 häufigste Mutationen: F508del, R553X, G551D, G542X
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	IRT-Grenzwert >99,0. Perzentile, Anpassung alle 3 Monate (IRT-Werte zwischen 60-70 ng/ml) IRT-Grenzwert für Failsafe-Schleife: >99,9. Perzentile (ab 1.12.2008) PAP-Grenzwert $\geq 1,0$ ng/ml (fix wg. Ausrichtung an Perzentile) Überweisung zum Schweißtest wenn: IRT >99,0. Perzentile und PAP $\geq 1,0$ oder IRT >99,0. Perzentile und Mutationstest positiv (1 oder 2 Mutationen)
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	Berechnung von Sensitivität und Spezifität, prädiktive Werte sowie 95%-Konfidenzintervalle Unterschiede in PAP-Werten zwischen gesunden Neugeborenen und CF-Kindern mittels Mann-Whitney Wilcoxon-Test
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	4/2008-5/2012
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	44 CF-Fälle bei 203.714 Neugeborenen, davon 9 mit Mekoniumileus
16	a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhiel-	a) s. Feld 15 b) nicht anwendbar

	<b>ten.</b>	
17	<b>Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.</b>	k.A.
18	<b>Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.</b>	Nicht anwendbar
19	<b>Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse</b>	<p>Zeitraum 4/2008-5/2012</p> <p>Insgesamt 203.714 IRT-Tests durchgeführt  IRT &gt;99,0. Perzentile: 1.374 (0,67%)  IRT &gt;99,9. Perzentile: 42 (=Failsafe, PAP und DNA negativ)</p> <p>Ergebnisse für IRT+PAP-Strategie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- positiv: 318 (0,16%) – plus 42 aus Failsafe=360 zum Schweißtest überwiesen</li> <li>- Testpositiv bestätigt: 302 (einige haben Schweißtest verweigert)</li> <li>- Carrier: 0</li> <li>- richtig positiv: 29 (ohne Mekoniumileus)</li> <li>- falsch negativ: 2</li> <li>- Sensitivität (95%-KI): 0,95 (0,835;0,986)</li> <li>- Spezifität (95%-KI): 0,9987 (0,0,9985;0,9989)</li> </ul> <p>Ergebnisse für IRT-DNA-Strategie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IRT+DNA-positiv (1 oder 2 Mutationen): 162 (0,08%) – plus 42 aus Failsafe=204 zum Schweißtest überwiesen</li> <li>- Testpositiv bestätigt: 179 (einige haben Schweißtest verweigert)</li> <li>- Carrier: 84</li> <li>- richtig positiv: 29 (ohne Mekoniumileus)</li> <li>- falsch negativ: 2</li> <li>- Sensitivität (95%-KI): 0,95 (0,835;0,986)</li> <li>- Spezifität (95%-KI): 0,99 (0,0,9992;0,9994)</li> </ul> <p>Screeningpositiv (beide Strategien): 461 (0,23%), davon bei 394 Schweißtest durchgeführt (17 Lost-to-follow-up, 41 verweigert, 9 an anderen Krankheiten Gestorbene)</p> <p>Schweißtest positiv: 40  CF-Patienten: 40, davon 9 mit Mekoniumileus  Falsch-negative: 2  Prävalenz: 1:5.093</p>
20	<b>Nebenwirkungen</b>	k.A.

21	<b>Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit</b>	s. Feld 19
22	<b>Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?</b>	k.A.
23	<b>Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?</b>	k.A.
24	<b>Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?</b>	k.A.
25	<p><b>a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse)</b></p> <p><b>b) Bewertung der klinischen Anwendbarkeit</b></p>	<p>In der Publikation von 2010 werden für die IRT-DNA-Strategie 4 Falsch-negative ausgewiesen, im Vortrag von 2012 nur 2, ohne dass hierfür eine Erklärung vorliegt. Zudem wurden Neugeborene mit Mekoniumileus in die Berechnung der Testgüte eingeschlossen (9 Fälle). Dieser Umstand hat aber keinen Einfluss auf den Vergleich der beiden Teststrategien, da die 9 Fälle jeweils durch beide Strategien entdeckt wurden.</p> <p>Ein Selektionsbias ist nicht komplett auszuschließen, weil nur 41% aller Eltern in die Studie eingewilligt hatten. Da es aber keinen Grund für die Annahme gibt, dass Eltern von CF-Kindern und Eltern von Nicht-CF-Kindern mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit die Teilnahme abgelehnt haben, ist das unwahrscheinlich.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzuschätzen.</p>
26	<b>Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?</b>	Keine Einschränkung

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Stopsack M, Hammermann J. Neugeborenencreening auf Mukoviszidose: Pro und Kontra. Monatsschrift Kinderheilkunde 2009;157:1222-9. ergänzende Angaben aus: Stopsack M, Hammermann J. Neugeborenencreening auf Mukoviszidose, 2011 (Vortrag). Stopsack M, Hammermann J. Improved cut off combination for IRT and PAP in newborn screening for cystic fibrosis. Clin Biochem 2011;44:545 (Kongressabstract).
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) k.A. b) k.A.
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningzentrum Dresden für die Region Ostsachsen (1.6 Mio. Einwohner, ca. 15.000 Neugeborene pro Jahr)
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	27.141 Neugeborene 1.1.2008 – 30.6.2009 54.214 Neugeborene bis 31.3.2011 (Daten aus Vortrag)
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<i>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</i> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? Nicht relevant (Screeningprogramm)
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input type="checkbox"/> Konsekutive Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2) X <i>Andere Folge der Rekrutierung (bitte benennen):</i> Screeningstudie: alle Tests wurden aus derselben Blutprobe durchgeführt
7	<b>Art der Datensammlung</b>	X Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant? <input type="checkbox"/> Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest, keine näheren Angaben
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	IRT-PAP aus derselben Blutprobe 36-72 Std. nach Geburt entnommen IRT mittels AutoDELFIA-Kit (PerkinElmer, Turku) PAP mittels MucoPAP-Kit (Dynabio, Marseille) IRT und PAP werden bei auffälligem Befund jeweils zweimal durchgeführt
10	<b>Definition und Begründung für die</b>	IRT-Grenzwert >50ng/ml (97,5. Perzentile)

	<b>verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	IRT-Grenzwert für Failsafe-Schleife: >99,8. Perzentile Überweisung zum Schweißtest wenn: IRT $\geq 50$ ng/ml und PAP $\geq 1,8$ ng/ml oder IRT $\geq 100$ und PAP $\geq 1,0$ oder IRT $\geq 150$
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	1.1.2008 – 31.3.2011
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	9 Fälle bei 54.214 Geburten
16	<b>a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.</b>	a) s. Feld 15 b) nicht anwendbar
17	<b>Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der</b>	k.A.

	<b>Zwischenzeit durchgeführt wurden.</b>	
18	<b>Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.</b>	Nicht anwendbar
19	<b>Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse</b>	Zeitraum 1.1.2008 bis 31.3.2011  54.214 IRT-Tests IRT >50 ng/ml: 1.135 (2,1%) >99,8. Perzentile: 1 (Failsafe) IRT+PAP pos.: 116 (0,21%) Pathologischer Schweißtest nach pos. IRT+PAP: 5  CF-Patienten: 9  Prävalenz: 1:6.024
20	<b>Nebenwirkungen</b>	k.A.
21	<b>Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit</b>	k.A.
22	<b>Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?</b>	k.A.
23	<b>Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?</b>	k.A.
24	<b>Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?</b>	k.A.
25	<b>a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse)</b>	Die Autoren beobachten eine hohe Akzeptanz in der Bevölkerung, es verweigert kaum jemand die Untersuchung. Keine Erkenntnisse zu Sensitivität und Spezifität bzw. zu falsch-negativen Befunden. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist insgesamt als niedrig



	<b>b) Bewertung der klinischen Anwendbarkeit</b>	einzuschätzen.
<b>26</b>	<b>Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?</b>	Keine Einschränkung

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Gille JJ, Van der Ploeg CP, Reijnt-jens S, Dompeling E, Dankert-Roelse JE; CHOPIN Study Group. Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. Thorax 2012;67:289-95.  Health Council of the Netherlands. Neonatal screening for cystic fibrosis. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no 2010/01E.
2	<b>a) Wie lautet die Fragestellung? b) Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Untersuchung der Leistungsfähigkeit von zwei neuen Screeningstrategien für Mukoviszidose. b) Nachweis, dass die beiden neuen Screeningstrategien (IRT-PAP bzw. IRT-DNA-Sequenzierung) eine ebenso hohe Sensitivität aufweisen wie die bisherige Strategie aber spezifischer ist, weniger Carrier identifiziert und zu weniger unklaren Diagnosen führt.
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Zwei Screeninglabore im Südwesten der Niederlande für die Jahre 2008 und 2009. Studie vom National Institute for Public Health (RIVM) durchgeführt.
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	145.499 Neugeborene aus dem Südwesten (4 Regionen: Noord-Brabant, Utrecht, Gelderland, Limburg) der Niederlande, davon 72.874 in 2008 und 72.625 in 2009, entsprechend 39,5% bzw. 39,3% aller Lebendgeborenen in diesen Jahren.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<i>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</i> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben? Nicht relevant (Screeningprogramm)
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input type="checkbox"/> Konsekutive Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2) <input checked="" type="checkbox"/> Andere Folge der Rekrutierung ( <i>bitte benennen</i> ): Screeningstudie: alle Tests wurden aus derselben Blutprobe durchgeführt
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant? <input type="checkbox"/> Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest mittels Gibson-Cooke Quantitative Pilocarpin Iontophorese oder Macroduct-Methode entsprechend internationaler Empfehlungen (Referenz angegeben) Positiv wenn Cl- $\geq$ 60 mmol/l grenzwertig bei Cl- 30-60 mmol/l negativ bei Cl- <30 mmol/l
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-</b>	IRT mittels AutoDELFI A Neonatal IRT-Kit (Perkin-Elmer, Finnland) PAP mittels ELISA (MucoPAP, DYNABIO, Frankreich), modifiziert als DELFIA durchgeführt. PAP-Werte korrigiert um den Faktor 1,6 (vgl. <a href="http://www.isns-">http://www.isns-</a>

	<b>test und Referenzstandard</b>	neoscreening.org/htm/news_detail.htm?id=130). DNA-Test mit 36 (35?) <sup>17</sup> Mutationen (EZ1 DNA tissue kit, Qiagen, USA und INNO-LiPA CFTR19 bzw. CFTR17+Tn, Innogenetics, Belgien). DNA-Sequenzierung aller kodierenden Exons des CFTR-Gens mit Standardmethoden.
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	IRT-PAP-Strategie: Positiv wenn: IRT $\geq 100$ $\mu\text{g/l}$ und PAP $\geq 1,6$ $\mu\text{g/l}$ oder IRT $\geq 60$ $\mu\text{g/l}$ und PAP $\geq 3,0$ $\mu\text{g/l}$ (korrigiert) IRT-DNA-Sequenzierung: Positiv wenn: IRT $\geq 60$ $\mu\text{g/l}$ und 2 DNA-Mutationen. Bei Detektion einer Mutation Durchführung einer DNA-Sequenzierung (positiv bei einer Mutation und einer Variante unbekannter klinischer Signifikanz).
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung</b>	2008-2009
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	24 CF-Fälle bei 145.499 Neugeborenen, davon 4 mit Mekoniumileus (nicht in Analyse berücksichtigt).
16	<b>a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die</b>	a) s. Feld 15 b) nicht anwendbar

<sup>17</sup> Divergierend zwischen Text und Abstract

	<b>den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.</b>	
17	<b>Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.</b>	k.A.
18	<b>Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.</b>	Nicht anwendbar
19	<b>Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse</b>	<p>IRT-PAP-Strategie:  IRT-positiv: 1.493 (davon 253<math>\geq</math>100ng/ml)  Screeningpositiv: 171 (0,12%)  Falsch-positiv: 146  Unklare Diagnose: 4  Richtig-positiv: 19  Falsch-negativ: 1  Sens. 95% (95%-KI 73,1;99,7)  Spez. 99,89% 95%-KI 99,879;99,912)</p> <p>IRT-DNA-Sequenzierung:  Screeningpositiv: 37 (0,025%)  Falsch-positiv: keine  Richtig-positiv: 20  Carriers: 67  Unklare Diagnose: 13  Falsch-negativ: keine berichtet bis 4/2011  Sens. 100% (95%-KI 80;100)  Spez. 99,99% (95%-KI 99,984;99,995)</p> <p>Alle Kinder innerhalb von 2 Monaten diagnostiziert</p> <p>Prävalenz: 1:6062</p>
20	<b>Nebenwirkungen</b>	k.A.
21	<b>Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit</b>	s. Feld 19
22	<b>Wie wurde mit nicht eindeutigen oder</b>	k.A.

	fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?	
23	Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?	k.A.
24	Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?	k.A.
25	<p>a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse)</p> <p>b) Bewertung der klinischen Anwendbarkeit</p>	<p>Die Poweranalyse ging von der Annahme aus, dass 62 Kinder mit zystischer Fibrose diagnostiziert werden, womit eine Sensitivität von 95% mit einem Konfidenzintervall von 85-99% nachgewiesen werden sollte. Mit 21 identifizierten Kindern mit zystischer Fibrose wäre die Studie damit unterpower. Das errechnete Konfidenzintervall lag zwischen 73,1 und 99,7%. Insgesamt 13 Kinder in der IRT-DNA-Sequenzierungsstrategie hatten ein nicht eindeutiges Testergebnis, das in 11 Fällen auf eine fraglich pathologische Mutation (R117H-7T) zurückgeführt wurde, der Schweißtest bei diesen Kindern war zumeist negativ.</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzuschätzen.</p>
26	Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?	keine Einschränkung

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Wilcken B, Wiley V, Sherry G, Bayliss U. Neonatal screening for cystic fibrosis: A comparison of two strategies for case detection in 1.2 million babies. J Pediatrics 1995;127:965-970..
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Ergebnisse des CF-Screeningprogramms in New South Wales, Australien, über einen Zeitraum von 13,5 Jahren. Unterschiede des IRT/IRT-Protokolls (1981-1992) zum IRT/DNA-Protokoll (seit 1993). b) ja
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningprogramm in Australien, New South Wales keine Angaben zur Finanzierung, Publikation aus dem NSW Screeningprogramm
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	Neugeborene in New South Wales und Canberra, Australien  IRT/IRT-Protokoll (1981-1992): 1.015.000 Neugeborene IRT/DNA-Protokoll (seit 1993): 189.000 Neugeborene  Bei 3 Babies bestand bereits pränatal ein CF-Verdacht, der sich jeweils auch bestätigte. Alle drei hatten auch ein positives Screeningergebnis, so dass sie in der Hochrisikogruppe mitgezählt wurden.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben?
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b> <input type="checkbox"/> <b>Andere Folge der Rekrutierung (bitte benennen):</b> Screeningstudie
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest, keine näheren Angaben
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	Schweißtest: kein Grenzwert angegeben  Fersenblut auf 903-Papier am 4.-6. Lebenstag, jedoch frühestens nach 48 Stunden.

		<p>IRT/IRT-Protokoll: Blutproben mit einem Wert &gt;98. Perzentile (oberste 2%) wurden erneut getestet und als positiv gewertet, wenn der IRT-Wert innerhalb der obersten 0,7% (&gt;99,3. Perzentile) lag. Dann wurde eine weitere Blutprobe entnommen (innerhalb 3-6 Wochen). Falls der Test erneut positiv ausfiel, wurde ein Schweißtest durchgeführt.</p> <p>IRT/DNA-Protokoll: Blutproben mit einem Wert &gt;98. Perzentile (oberste 2%) wurden erneut getestet und als positiv gewertet, wenn der IRT-Wert innerhalb der obersten 1% (&gt;99. Perzentile) lag. Danach wurde eine DNA-Mutationsanalyse auf <math>\Delta F-508</math> durchgeführt. Eine DNA-Analyse wurde direkt durchgeführt bei Vorliegen eines Mekoniumileus oder wenn bei CF bei einem Geschwisterkind.</p> <p>Bei negativem Schweißtest Angebot genetischer Beratung und weitere Mutationstests.</p> <p>Falschpositive wurden definiert als Babies, die zum Schweißtest überwiesen wurden, welcher aber negativ ausfiel.</p>
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Indextest und Referenz-Standard</b>	<p>Schweißtest: keine Angaben zum Grenzwert</p> <p>IRT-Testmethoden: zunächst mit RIA und polyklonalen Antikörpern, ab 1987 mittels Immunoassay, jeweils mit monoklonalen Antikörpern (Agen). Seit 1992 mit Fluoroimmunoassay (Wallac) mit verschiedenen monoklonalen Antikörpern.</p> <p>Grenzwert IRT-Test: s. Feld 9</p>
11	<b>Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren</b>	k.A.
12	<b>Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?</b>	k.A.
13	<b>Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit</b>	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	<b>Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn</b>	1981-1993

	<b>und Ende der Rekrutierung</b>	
15	<b>Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation</b>	s. Feld 19
16	<b>a) Prävalenzangaben in der Studie</b> <b>b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.</b>	<b>a) s. Feld 15</b> <b>b) nicht anwendbar</b>
17	<b>Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.</b>	1. Protokoll: zweiter IRT in der 3.-6. Lebenswoche durchgeführt
18	<b>Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.</b>	<b>Nicht anwendbar</b>
19	<b>Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse</b>	<p>Ermittlung von Falschnegativen: Systematische Suche bei allen CF-Kliniken in New South Wales und Australian Capital Territory sowie in allen großen Labors, die Schweißtests durchführen sowie in CF-Kliniken anderer Provinzen. So gut wie alle Eltern in New South Wales nehmen die Versorgung in CF-Kliniken wahr.</p> <p>Ergebnisse (s. Tabelle 1):</p> <p>1. Protokoll (1981-1992): 1.015.000 Babies getestet, davon 7.362 (0,7%) positiv. Davon Retest mit neuer Blutprobe bei 7.320 (98%). Bei 30 Babies wurde statt eines erneuten IRT sofort ein Schweißtest durchgeführt, davon waren 2 positiv. Insgesamt wurden 389 (0,0383%) Babies mit CF diagnostiziert. 117 davon waren in der Hochrisikogruppe (Mekoniumileus: 80 oder Geschwisterkind mit CF: 47). Bei den verbleibenden 272 Babies wurde die CF-Diagnose unvermutet gestellt. 30 davon waren Falschnegativ (d.h. wurden erst später entdeckt), in 4 von diesen Fällen gab es Probleme beim Follow-up. 635 Babies hatten einen positiven 2. IRT-Test, von denen hatten 300 tatsächlich CF, d.h. es gab 335 Falschpositive (0,033%).</p> <p>Damit ergeben sich für alle Fälle: Sens. 92,84%, Spez. 99,97%,</p>



		<p>PPV 53,73%, NPV 99,997%. Prävalenz: 0,04%</p> <p>Unerwartete Fälle: Sens. 88,97% (Spez. keine Angaben)</p> <p>2. Protokoll: Nach dem IRT-Screening wurde bei 1.968 Babies (1,04%) ein DNA-Test durchgeführt. Davon waren 1.807 negativ für <math>\Delta F508</math>. 44 waren homozygot für <math>\Delta F508</math>, 117 heterozygot. Bei letzteren wurde ein Schweißtest durchgeführt, der in 15 Fällen positiv war. Bei 3 Babies war trotz positivem IRT der DNA-Test negativ. 2 gehörten zur Hochrisikogruppe (Mekoniumileus), 1 wurde nach 3 Monaten diagnostiziert. D.h. es gab 3 Falschnegative, davon 1 unvermutet.</p> <p>alle Fälle: Sens. 98,39%, Spez. 99,95%, PPV 37,42%, NPV 99,99%, Prävalenz 0,03%</p>
20	<b>Nebenwirkungen</b>	k.A.
21	<b>Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit</b>	siehe Feld 19
22	<b>Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?</b>	k.A.
23	<b>Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?</b>	k.A.
24	<b>Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?</b>	k.A.
25	<p>a) <b>Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse)</b></p> <p>b) <b>Bewertung der klinischen Anwendbarkeit</b></p>	<p>Es handelt sich um erste Ergebnisse des IRT/DNA-Testprotokolls nach 2 Jahren Laufzeit.</p> <p>Der in der Publikation mit 5,1% angegebene PPV-Wert des ersten Testprotokolls wird auf den ersten IRT-Wert bezogen. Der zweite IRT-Test wurde aber innerhalb der ersten 6 Wochen geplant, so dass der bekannte Abfall nach 6 Wochen keinen Einfluss auf den PPV haben sollte (hier ausgewertet). Allerdings wurde ein Teil der Tests doch später durchgeführt, so dass die Autoren ein Viertel der</p>

		Falschnegativen auf diesen Umstand zurückführen. Daher wird in der Publikation der erste IRT-Wert mit dem Ergebnis der IRT/DNA-Protokolls verglichen. Insgesamt führt das IRT/DNA-Protokoll zu einer früheren Diagnose.
26	<b>Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?</b>	vermutlich gegeben

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
1	<b>Titel der Studie, Autoren, Institution, Herkunftsland</b>	Wunderlich P, Stopsack M, Paul KD, Rösen-Wolf A. Mukoviszidose-Screening bei Neugeborenen im Regierungsbezirk Dresden. Ergebnisse vom 1.6.1996 bis zum 31.3.2000. Dtsch. Med. Wschr. 2000;125:1356-1360.
2	a) <b>Wie lautet die Fragestellung?</b> b) <b>Wurde das Studienziel explizit formuliert?</b>	a) Ergebnisse eines Screeningprogramms im Regierungsbezirk Dresden (jährlich ca. 11.000 Geburten). b) nein
3	<b>Bezugsrahmen</b>	Screeningprogramm in Dresden keine Angaben zur Finanzierung
<b>Methodik</b>		
4	<b>Beschreibung der Studienpopulation</b>	49.926 Neugeborene von Juni 1996 bis März 2000.
5	<b>Rekrutierung der Studienteilnehmer</b>	<b>Wie wurde die Rekrutierung durchgeführt (bitte ankreuzen):</b> <input type="checkbox"/> anhand der präsentierenden Symptome <input type="checkbox"/> anhand der Ergebnisse früherer Tests <input type="checkbox"/> anhand der Tatsache, dass die Teilnehmer bereits den Index-Test oder Referenztest erhalten haben?
6	<b>Art der Rekrutierung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Konsequente Serie von Patienten, gesammelt anhand der Kriterien 1) und 2)</b> <input type="checkbox"/> <b>Andere Folge der Rekrutierung (bitte benennen):</b> Screeningstudie
7	<b>Art der Datensammlung</b>	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Prospektive Studie: Datensammlung schon vor der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard geplant?</b> <input type="checkbox"/> <b>Retrospektive Studie: Datensammlung nach der Durchführung von Index-Test und Referenzstandard</b>
8	<b>Beschreibung des Referenzstandards, Begründung seiner Auswahl</b>	Schweißtest, keine näheren Angaben
9	<b>Beschreibung der technischen Details zu Material und Methoden von Index-test und Referenzstandard</b>	IRT/DNA-Screeningstrategie:  IRT-Bestimmung zwischen 3. und 5. Lebensjahr. Bei Überschreiten des Grenzwerts DNA-Mutationsanalyse aus derselben Blutprobe für die drei häufigsten Mutationen.
10	<b>Definition und Begründung für die verwendeten Einheiten, Schwellenwerte, und / oder Kategorien der Ergebnisse von Index-test und Referenz-Standard</b>	Schweißtest: keine Angaben zum Grenzwert  IRT mittels quantitativem Fluoreszenzenzymimmunoassay (DELFI) bestimmt. Grenzwert bei 70ng/ml, entspricht 99. Perzentile.  DNA-Mutationsanalyse für die drei häufigsten Mutationen ( $\Delta F508$ , G551D und R553X).

		Bei Mutationsnachweis (ein oder beide Allele) erfolgte ein Schweißtest.
11	Anzahl, Training und Erfahrung der Personen, die den Indextest und den Referenzstandard durchführen und interpretieren	k.A.
12	Verblindung der Auswerter von Indextest und Referenzstandard gegenüber dem Ergebnis des jeweils anderen Tests?	k.A.
13	Angewandte Methoden zur Berechnung bzw. zum Vergleich der Maßzahlen für diagnostische Genauigkeit	k.A.
<b>Ergebnisse</b>		
14	Durchführungszeitpunkt / -raum der Studie, inkl. Beginn und Ende der Rekrutierung	1996-2000
15	Klinische und demographische Beschreibung der Studienpopulation	8 Fälle bei 49.926 Geburten
16	a) Prävalenzangaben in der Studie b) Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die den Indextest und / oder Referenzstandard erhielten oder nicht erhielten.	a) s. Feld 15 b) nicht anwendbar
17	Zeitintervall zwischen Indextest und Referenzstandard sowie den Behandlungen, die in der Zwischenzeit durchgeführt wurden.	k.A.

18	Darstellung der Verteilung der Krankheitsausprägungen (Stadien) der Patienten mit der Zielerkrankung.	Nicht anwendbar
19	Tabellarische Aufstellung der Ergebnisse (Ereignisse) des Indextests gegen den Referenzstandard, einschließlich der unklaren und fehlenden Ergebnisse	IRT war in 579 Fällen (1,16%) oberhalb des Grenzwerts. Bei 38 (6,6%) wurden Mutationen festgestellt, davon bestätigte sich eine CF in 8 Fällen im Schweißtest. Drei davon hatten bereits klinische Symptome. Ein weiterer Fall wurde mit Mekoniumileus diagnostiziert. Kein falschnegativer Fall bekannt.
20	Nebenwirkungen	k.A.
21	Darstellung der geschätzten diagnostischen Genauigkeit	Sens. 100%, Spez. 98,86%, PPV 1,38%
22	Wie wurde mit nicht eindeutigen oder fehlenden Ergebnissen und Ausreißern des Indextests umgegangen?	k.A.
23	Wie ist die Variabilität der diagnostischen Unsicherheit zwischen Untergruppen von Teilnehmern, Auswertern oder Zentren, falls solche Berechnungen durchgeführt wurden?	k.A.
24	Wurden die Reproduzierbarkeit des Tests und die Übereinstimmung der Auswerter gemessen?	k.A.
25	a) Allgemeine Bewertung der Studie (Studienqualität, Hauptergebnisse) b) Bewertung der klinischen An-	Nach mündlicher Auskunft der Autoren wurde bis Ende 2007 kein falschnegativer Fall bekannt. Die Autoren beobachteten eine hohe Akzeptanz in der Bevölkerung, es verweigerte niemand die Untersuchung.

	<b>wendbarkeit</b>	
<b>26</b>	<b>Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse?</b>	gegeben

## 16. Gesamtliteraturliste

**Abbott J, Hart A, Morton A, Gee L, Conway S.** Health-related quality of life in adults with cystic fibrosis: the role of coping. *J Psychosom Res* 2008; 64 (2): 149-57.

**Abman SH, Ogle JW, Harbeck RJ, Butler-Simon N, Hammond KB, Accurso FJ.** Early bacteriologic, immunologic, and clinical courses of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. *J Pediatr* 1991; 119 (2): 211-7.

**Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS.** Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S37-S41.

**al-Jader LN, Goodchild MC, Ryley HC, Harper PS.** Attitudes of parents of cystic fibrosis children towards neonatal screening and antenatal diagnosis. *Clin Genet* 1990; 38 (6): 460-5.

**Anonymous.** Cystic fibrosis newborn screening: evidence for benefit and current experience. Proceedings from a workshop, November 20-21, 2003, Atlanta, Georgia, USA. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S1-113.

**Anonymous.** Examen medical periodique. Mise a jour de 1991: 4. Depistage de la fibrose kystique du pancreas (mucoviscidose). Groupe d'etude canadien sur l'examen medical periodique. [Periodical physical examination. 1991 update. 4. Screening for cystic fibrosis of pancreas (mucoviscidosis). A Canadian study group on periodical physical examination]. *Union Med Can* 1992; 121 (5): 298-306.

**Anonymous.** Cystic Fibrosis Mutation Database (CFMDB). <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>, Zugriff am 02.09.2008.

**Anonymous.** Fundstellen zum Projekt "Qualitätssicherung Mukoviszidose". <http://www.muko.info>, <http://www.zq-aekn.de>, Zugriff am 02.09.2008.

**Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF).** Leitlinie Molekulargenetische Diagnostik der Cystischen Fibrose. Stand: März 2006. <http://leitlinien.net/>, Zugriff am 02.09.2008.

**Arenz S, Nennstiel-Ratzel U, Wildner M, Dorr HG, von Kries R.** Intellectual outcome, motor skills and BMI of children with congenital hypothyroidism: a population-based study. *Acta Paediatr* 2008; 97 (4): 447-50.

**Armstrong DS, Hook SM, Jansen KM, Nixon GM, Carzino R, Carlin JB, Robertson CF, Grimwood K.** Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40 (6): 500-10.

**Ascurra de Duarte M.** Medical genetics in Paraguay. *Community Genetics* 2003; 7 (2-3): 146-9.

**Assael BM, Castellani C, Ocampo MB, Iansa P, Callegaro A, Valsecchi MG.** Epidemiology and survival analysis of cystic fibrosis in an area of intense neonatal screening over 30 years. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (5): 397-401.

**Balfour-Lynn IM.** Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child* 2008; 93 (1): 7-10.

**Balinsky W, Zhu CW.** Pediatric cystic fibrosis: evaluating costs and genetic testing. *J Pediatr Health Care* 2004; 18 (1): 30-4.



**Balnaves ME, Bonacquisto L, Francis I, Glazner J, Forrest S.** The impact of newborn screening on cystic fibrosis testing in Victoria, Australia. *J Med Genet* 1995; 32 (7): 537-42.

**Barben J, Casaulta C, Spinass R, Schöni MH, on behalf of the Swiss Working Group for Cystic Fibrosis (SWGCF).** Sweat testing practice in Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 192-98.

**Barlocco EG, Benetazzo D, Borgo G, Braggion C, Canciani M, Caprini D, Costantini D, Curico L, Faraguna D, Forno S, Giglio L, Girella E, Longo P, Miano A, Narducci M, Padoan R, Pederzini F, Porta A, Rizzotti P, Tosi M, Zanoni L, Giunta AM, Mastella G.** Historical course of neonatal screening for cystic fibrosis (CF) in Veneto and surrounding areas. Evaluation over 12.8 years. *Insights into Paediatrics* 1987; 1 (1): 5-12.

**Barthelémy S, Maurin N, Roussey M, Ferec C, Murolo S, Berthezene P, Iovanna JL, Dagorn JC, Sarles J.** Evaluation sur 47,213 enfants d'une strategie de depistage neonatal de la mucoviscidose associant les dosages de pancreatitis-associated protein et de trypsinogene immunoreactive. [Evaluation of 47,213 infants in neonatal screening for cystic fibrosis, using pancreatitis-associated protein and immunoreactive trypsinogen assays]. *Arch Pediatr* 2001; 8 (3): 275-81.

**Baumer JH.** Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child* 2003; 88 (12): 1126-7.

**Baussano I, Tardivo I, Bellezza-Fontana R, Forneris MP, Lezo A, Anfossi L, Castello M, Aleksandar V, Bignamini E.** Neonatal screening for cystic fibrosis does not affect time to first infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatrics* 2006; 118 (3): 888-95.

**Borgo G, Cappelletti E, Castellani F, Constantini D, Ferro I, Giunta AM, Pederizini F, Mastella G.** The open question does cystic fibrosis new born screening and prophylactic treatment improve cystic fibrosis prognosis? Comparison between cystic fibrosis patients birth diagnosed and cystic fibrosis patients much later diagnosed. *Eur J Pediatr* 1981; 137 (1): 120.

**Borgstroma A, Svegert T, Lindberg T, Kollberg H, Larsson A.** Immunoreactive trypsin screening for cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71 (4): 621-4.

**Bourguignon JP, Deby-Dupont G, Reuter A, Senterre J, Lambotte C, Gerard A, Franchimont P.** Le depistage neonatal de la mucoviscidose par dosage radio-immunologique de la trypsine sur l'eluat de sang seche. [Neonatal screening of mucoviscidosis using radioimmunologic levels of trypsin in dried blood eluates]. *Rev Med Liege* 1984; 39 (10): 451-9.

**Bowling F, Cleghorn G, Chester A, Curran J, Griffin B, Prado J, Francis P, Shepherd R.** Neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1988; 63 (2): 196-8.

**Bowling FG, Brown AR.** Newborn screening for cystic fibrosis using an enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) technique. *Clin Chim Acta* 1988; 171 (2-3): 257-61.

**Bowling FG, Rylatt DB, Bunch RJ.** Monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for trypsinogen in neonatal screening for cystic fibrosis. *Lancet* 1987; 1 (8537): 826-7.

**Bozkowa K, Cabalska B, Duczynska N, Grodzka Z, Lenartowska I, Helwich E.** Early detection of inborn errors of metabolism in Poland. *Acta Anthropogenet* 1983; 7 (4): 373-81.

**Braun AT, Farrell PM, Ferec C, Audrezet MP, Laxova A, Li Z, Kosorok MR, Rosenberg MA, Gershon WM.** Cystic fibrosis mutations and genotype-pulmonary phenotype analysis. *J Cyst Fibros* 2006; 5 (1): 33-41.

**Brice P, Jarrett J, Mugford M.** Genetic screening for cystic fibrosis: an overview of the science and the economics. *J Cyst Fibros* 2007; 6 (4): 255-61.



**Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, Stall CD, Accurso FJ.** Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120 (4 Pt 1): 533-40.

**Brouard J, Lecoq I, Viel JF, Guillot M, Laurans M, Laroche D, Travert G, Duhamel JF.** Evaluation du diagnostic et du suivi de la cohorte normande d'enfants dépistés atteints de mucoviscidose. [Evaluation of diagnosis and follow-up in screened children with cystic fibrosis in Normandy]. *Arch Pediatr* 2001; 8 (Suppl 3): 603-9.

**Brouard J, Laroche D, Hoceine A, De Schrevel G, Travert G, Duhamel JF.** Clinical evaluation of a cohort of sixty cystic fibrosis children identified through neonatal screening. *International congress series* 1994; 1041: 211-4.

**Bush A, Wallis C.** Time to think again: Cystic fibrosis is not an 'all or none' disease. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30 (2): 139-44.

**Button BM, Catto Smith AG, Olinsky A, Phelan PD, Story I.** Newborn screening in cystic fibrosis: the physiotherapist's dilemma in safe and effective treatment - to tip or not to tip? [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (3 Suppl): A130.

**Caherec A, Maurage C, Zabe C, Dieckmann K, Girault C, Suzanne D, Toutain A, Moraine C, Roland JC.** Evaluation of the psychological and financial impact of neonatal screening for cystic fibrosis in Central France. *Arch Pediatr* 1999; 6 (SUPPL. 2): 522s.

**Campbell PW, III, White TB.** Newborn screening for cystic fibrosis: an opportunity to improve care and outcomes. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S2-S5.

**Carrere J, Grataroli R, Ferrua B, Thouvenot JP, Figarella C.** Enzyme immunoassay of human trypsin 1 in blood a possible convenient system in neo natal screening of cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1981; 137 (1): 118.

**Casaccia G, Trucchi A, Nahom A, Aite L, Lucidi V, Giorlandino C, Bagolan P.** The impact of cystic fibrosis on neonatal intestinal obstruction: the need for prenatal/neonatal screening. *Pediatr Surg Int* 2003; 19 (1-2): 75-8.

**Casals T.** Mesa Genética: Programas de cribado neonatal. Experiencia en cataluña. [Genetics Table: Neonatal screening programs.The Catalonia experience]. *Pediatrika* 2005; 25 (9).

**Cassio A, Bernardi F, Piazzini S, Capelli M, Frejaville E, Villa MP, Martelli E, Balsamo A, Salardi S, Merighi R.** Neonatal screening for cystic fibrosis by dried blood spot trypsin assay. Results in 47 127 newborn infants from a homogeneous population. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73 (4): 554-8.

**Castellani E, Bergo G, Ferro I, Pederzini F, Olivieri D, Mastella G, Rylay HC.** How to select for sweat test new borns with positive meconium albumin screening test a mathematical approach by discriminant multi variate analysis based upon additional tests and birth weight. *Eur J Pediatr* 1981; 137 (1): 125.

**Castellani C, Picci L, Scarpa M, Dehecchi MC, Zanolla L, Assael BM, Zacchello F.** Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers. *Am J Med Genet A* 2005; 135 (2): 142-4.

**Castellani C.** Evidence for newborn screening for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4 (4): 278-84.

**Castellani C, Tamanini A, Mastella G.** Protracted neonatal hypertrypsinogenaemia, normal sweat chloride, and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2000; 82 (6): 481-2.

**Castellani C, Bonizzato A, Cabrini G, Mastella G.** Newborn screening strategy for cystic fibrosis: a field study in an area with high allelic heterogeneity. *Acta Paediatr* 1997; 86 (5): 497-502.

**Centers For Disease Control (CDC).** Newborn screening for cystic fibrosis: A paradigm for public health genetics policy development proceedings of a 1997 workshop (Atlanta, Georgia, U.S.A., January 1997). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997; 46 (RR-16): 1-24.

**Cerone R, Cohen A, Romano C.** Prevention and screening. *Journal of Perinatal Medicine, Supplement* 1994; 22 (1): 5-8.

**Chapman E.** Difficult decisions: social and ethical implications of changing medical technology. *Community Genet* 2002; 5 (2): 110-9.

**Chase GA, Bernhardt BA, Faden RR, Geller G, Tambor ES, Holtzman NA.** Confirmation of a finding on tolerance for test uncertainty (TTU) in cystic fibrosis carrier screening. *Am J Hum Genet* 1995; 57 (4 SUPPL.): A29.

**Chatfield S, Owen G, Ryley HC, Williams J, Alfaham M, Goodchild MC, Weller P.** Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. *Arch Dis Child* 1991; 66 (1 Spec No): 29-33.

**Chatfield S, Owen G, Ryley H, Goodchild M, Weller P.** Does early detection lead to an improved prognosis in cystic fibrosis neonates? *Acta Univ Carol* 1990; 36 (1-4): 96-8.

**Cheillan D, Vercherat M, Chevalier-Porst F, Charcosset M, Rolland MO, Dorche C.** False-positive results in neonatal screening for cystic fibrosis based on a three-stage protocol (IRT/DNA/IRT): Should we adjust IRT cut-off to ethnic origin? *J Inherit Metab Dis* 2005; 28 (6): 813-8.

**Chermikoski Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosário NA.** Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: Evaluation 30 months after implementation. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81 (3): 240-4.

**Ciske DJ, Haavisto A, Laxova A, Rock LZ, Farrell PM.** Genetic counseling and neonatal screening for cystic fibrosis: an assessment of the communication process. *Pediatrics* 2001; 107 (4): 699-705.

**Clague A, Thomas A.** Neonatal biochemical screening for disease (Brief record). *Clin Chim Acta* 2002; 315 (1-2): 99-110.

**Clark H, Clark LS.** The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10 (3): 271-82.

**Clarke JW, Heeley A, Kuzemko JA, King D.** Screening for cystic fibrosis in east-anglia uk a population study. *Arch Dis Child* 1981; 56 (10): 804.

**Clarke AJ, Parsons E, Bradley D.** Lessons from the newborn screening programme in Wales. *Eur J Hum Genet* 2002; 10 (Supplement 1): 54.

**Collins FS.** Medical and ethical consequences of the human genome project. *J Clin Ethics* 1991; 2 (4): 260-7.

**Comeau A, Parad R, Dorkin H, Dovey M, Haver K, Lapey A, Gerstle R, O'Sullivan B.** Increased sensitivity at the cost of increased referrals when population-based newborn screening incorporates testing for multiple mutations (MM): Cystic fibrosis (CF) newborn screening (NBS) as a model. *Am J Hum Genet* 2003; 73 (5): 213.

**Comeau AM, Accurso FJ, White TB, Campbell PW, III, Hoffman G, Parad RB, Wilfond BS, Rosenfeld M, Sontag MK, Massie J, Farrell PM, O'Sullivan BP.** Guidelines for implementation of

cystic fibrosis newborn screening programs: Cystic Fibrosis Foundation workshop report. *Pediatrics* 2007; 119 (2): e495-e518.

**Comeau AM, Parad R, Gerstle R, O'Sullivan BP, Dorkin HL, Dovey M, Haver K, Martin T, Eaton RB.** Challenges in implementing a successful newborn cystic fibrosis screening program. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S89-S93.

**Comeau AM, Larson C, Eaton RB.** Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet* 2004; 125C (1): 35-41.

**Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Haver K, Lapey A, O'Sullivan BP, Waltz DA, Zwerdling RG, Eaton RB.** Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004; 113 (6): 1573-81.

**Cono J, Khoury MJ.** An epidemiologic evaluation of newborn screening for cystic fibrosis: A scientific challenge for public health action. *Am J Hum Genet* 1996; 59 (4 SUPPL.): A57.

**Corbetta C, Seia M, Bassotti A, Ambrosioni A, Giunta A, Padoan R.** Screening for cystic fibrosis in newborn infants: results of a pilot programme based on a two tier protocol (IRT/DNA/IRT) in the Italian population. *J Med Screen* 2002; 9 (2): 60-3.

**Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H.** A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41 (6): 583-91.

**Corrado G, Canuzzi P, Capuano M, Antonelli M.** Fibrosi cistica del pancreas. Cenni storici, test del sudore e screening neonatale. [Cystic fibrosis of the pancreas. Historical notes, sweat test, and neonatal screening]. *Clin Ter* 1995; 146 (3): 181-9.

**Coury AJ, Fogt EJ, Norenberg MS, Untereker DF.** Development of a screening system for cystic fibrosis. *Clin Chem* 1983; 29 (9): 1593-7.

**Coviello DA, Padoan R, Bassotti A, Seia M, Ambrosioni A, Corbetta C.** Cystic fibrosis newborn screening; rare CFTR mutations in hypertrypsinemic neonates. *Eur J Hum Genet* 2001; 9 (Supplement 1): 1074.

**Cristol P, Des GM, Levy A, Sahuc P.** Valeur du dépistage neonatal de la mucoviscidose. A propos d'une experience de detection systematique chez 34,522 nouveau-nes. [Value of neonatal screening for cystic fibrosis. Evaluation of a neonatal screening program including 34,522 neonates (author's transl)]. *Sem Hop* 1982; 58 (8): 499-55.

**Crossley JR, Smith PA, Edgar BW, Gluckman PD, Elliott RB.** Neonatal screening for cystic fibrosis, using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots. *Clin Chim Acta* 1981; 113 (2): 111-21.

**Crossley JR, Elliott RB, Smith PA.** Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1 (8114): 472-4.

**Curnow L, Savarirayan R, Massie J.** Genetic counselling after carrier detection by newborn screening when one parent carries DeltaF508 and the other R117H. *Arch Dis Child* 2003; 88 (10): 886-8.

**Dacus J, Mabie B, Gailey T, Jr., Likes C, Metcalf L, Rogers C.** Cystic fibrosis screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 191 (6): S76.

**Dankert-Roelse JE, Merelle ME.** Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S15-S20.

**Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ.** Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax* 1995; 50 (7): 712-8.

**Dankert-Roelse JE, Knol K, ten Kate LP.** Effects of neonatal screening for cystic fibrosis on reproduction, attitudes toward reproductive behaviour and genetic knowledge. *Acta Univ Carol (Praha)* 1990; 36 (1-4): 99-101.

**Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ, Martijn A, ten Kate LP, Knol K.** Survival and clinical outcome in patients with cystic fibrosis, with or without neonatal screening. *J Pediatr* 1989; 114 (3): 362-7.

**Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ, Martijn A, ten Kate LP, Knol K.** Survival and clinical outcome in two groups of cystic fibrosis patients with and without neonatal screening. *Eur Respir J* 1988; 1 (SUPPL. 2): 262S.

**Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ, Martijn A, ten Kate LP, Knol K.** Screening for cystic fibrosis. A comparative study. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76 (2): 209-14.

**Dankert-Roelse JE, Tijmstra T, Knol K, ten Kate LP.** Screening op kystische fibrose; vraaggesprekken met ouders van kinderen met een fout-positieve testuitslag. [Screening for cystic fibrosis; interviews with parents of children with a false-positive test result]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127 (47): 2136-9.

**Dauphinais R.** Comparative costs in diagnosing cystic fibrosis by blood-spot screening vs. non-screening. **(Abstract).** IVth International Conference on Newborn Screening for Cystic Fibrosis 1990: [abstract] 12.

**Dauphinais RM.** A cost analysis of blood-spot screening newborns for cystic fibrosis. *Journal of Clinical Immunoassay* 1992; 15: 121-5.

**Davidson AG, Wong LT, Kirby LT, Applegarth DA.** Immunoreactive trypsin in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3 Suppl 1: S79-S88.

**Davies JC.** New tests for cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2006; 7 (SUPPL. 1): S141-S143.

**de Braekeleer M, Melancon MJ.** The ethics of cystic fibrosis carrier screening: where do we stand? *Am J Hum Genet* 1990; 47 (3): 580-1.

**de Cespedes C, Saborio M, Trejos R, Abarca G, Sanchez A, Rojas L.** Evolution and innovations of the National Neonatal and High Risk Screening Program in Costa Rica. *Rev Biol Trop* 2004; 52 (3): 451-66.

**Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention.** Newborn-Screening for Cystic Fibrosis. *Morbidity and Mortality weekly Report (MMWR)* 2004; 53 (RR-13).

**Detmar S, Dijkstra N, Nijssingh N, Rijnders M, Verweij M, Hosli E.** Parental opinions about the expansion of the neonatal screening programme. *Community Genetics* 2008; 11 (1): 11-7.

**Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH), Berufsverband Deutscher Humangenetiker.** Molekulargenetische Diagnostik der Cystischen Fibrose. Stand: März 2006. *medgen* 2006; 18: 266-72.

**Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH), Berufsverband Deutscher Humangenetiker.** Leitlinie Genetische Diagnostik bei Kindern und Jugendlichen. Stand: 2007. [http://www.medgenetik.de/sonderdruck/2007\\_II\\_kinder.pdf](http://www.medgenetik.de/sonderdruck/2007_II_kinder.pdf), Zugriff am 06.01.2009. *medgen* 2007; 19.

**Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH).** Stellungnahme zum Heterozygoten-Bevölkerungsscreening. Stand: 2001. <http://www.medgenetik.de/sonderdruck/2000-376b.PDF>, Zugriff am 06.01.2009.

**Dhondt J-L.** Neonatal screening: From the 'Guthrie age' to the 'genetic age'. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (4): 418-22.

**Dhondt JL.** Implementation of informed consent for a cystic fibrosis newborn screening program in France: low refusal rates for optional testing. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S106-S108.

**Dhondt JL, Briard ML, Farriaux JP, Vidailhet M.** The French challenge for the neonatal screening of cystic fibrosis. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26 (Supplement 2): 5.

**Dhondt JL, Farriaux JP.** What do immunoreactive trypsin assay measure? *Screening* 1994; 3 (1): 33-8.

**Dhondt JL, Farriaux JP, Briard ML, Boschetti R, Frezal J.** Results of pilot screening activities in the French neonatal screening program - Cystic fibrosis, congenital adrenal hyperplasia and sickle cell disease. *Screening* 1993; 2 (2-3): 87-97.

**Dillard JP, Shen L, Laxova A, Farrell P.** Potential threats to the effective communication of genetic risk information: the case of cystic fibrosis. *Health Commun* 2008; 23 (3): 234-44.

**Dockter G.** Mukoviszidose-Screening - nicht notwendig oder schon überflüssig? *Sozialpädiatrie in Praxis und Klinik* 1988; 10 (9): 642-6.

**Dodge JA.** Why screen for cystic fibrosis? A clinician's view (**Brief record**). *Acta Paediatr* 1999; 88 (Supplement 432): 28-32.

**Dodge JA.** Implications of the new genetics for screening for cystic fibrosis. *Lancet* 1988; 2 (8612): 672-4.

**Dodge JA, Ryley HC.** Screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1982; 57 (10): 774-80.

**Donahue KC, Freer DE.** A combined biochemical and molecular approach to newborn screening for cystic fibrosis: results of 122,830 samples. *Genetics in Medicine* 2004; 6 (4): 351.

**Doring G, Hoiby N.** Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2004; 3 (2): 67-91.

**Doull IJ, Hall SJ, Bradley DM.** A sweat test centered protocol for the disclosure and diagnosis of cystic fibrosis in a newborn screening program. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42 (9): 773-8.

**Doull IJ, Ryley HC, Weller P, Goodchild MC.** Cystic fibrosis-related deaths in infancy and the effect of newborn screening. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31 (5): 363-6.

**Doull IJM, Hall SJ, Bradley DM.** Erratum: A sweat test centered protocol for the disclosure and diagnosis of cystic fibrosis in a newborn screening program (*Pediatric Pulmonology* (2007) 42, 9, (773-778) DOI: 10.1002/ppul.20664). *Pediatr Pulmonol* 2007; 42 (11): 1078-80.

**Döring G, Elborn JS, Johannesson M, deJonge H, Griese M, Smyth A, Heijerman H.** Clinical trials in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2007; 6: 85-99.

**Duff A, Brownlee K.** Psychosocial aspects of newborn screening programs for cystic fibrosis. *Children's Health Care* 2008; 37 (1): 21-37.

**Eber E, Zach M, Engele H, Haas J, Purstner P, Mutz I, Litscher H.** Mukoviszidose-Screening mit immunreaktivem Trypsin (IRT). Erste Erfahrungen in Österreich. [Mucoviscidosis screening with immunoreactive trypsin. Initial experiences in Austria]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1992; 140 (7): 411-5.

**Eber E, Ellemunter H, Engele H, Gotz M, Grunberger W, Haas J, Janisch H, Leodolter S, Litscher H, Muller G.** Mukoviszidose-Screening mit immunreaktivem Trypsin. [Mucoviscidosis screening with immunoreactive trypsin]. *Wien Klin Wochenschr* 1992; 104 (22): 681-5.

**Edminson PD, Michalsen H, Aagenaes O, Lie SO.** Screening for cystic fibrosis among newborns in Norway by measurement of serum/plasma trypsin-like immunoreactivity. Results of a 2 1/2 -year pilot project. *Scandinavian Journal of Gastroenterology, Supplement* 1987; 23 (SUPPL. 143): 13-8.

**Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL.** Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34 (2): 91-100.

**Eng W, LeGrys VA, Schechter MS, Laughon MM, Barker PM.** Sweat-testing in preterm and full-term infants less than 6 weeks of age. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40 (1): 64-7.

**European Cystic Fibrosis Society (ECFS).** Cystic fibrosis neonatal screening in europe: management, development, research: European best practice guidelines for CF Neonatal Screening [in press]. *J Cyst Fibros* 2008; in press.

**European Cystic Fibrosis Society (ECFS).** ECFS Guidelines for inhaled medications. Consensus Consensus Conference; Artimino, Italy, April 4-5, 2008.

**European Cystic Fibrosis Society (ECFS).** Annual Reports of European CF Registry. Karup, Denmark: ECFS, 2006 .

**Evans AKC, Fitzgerald DA, McKay KO.** The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 18 (5): 784-9.

**Evans RT, Little AJ, Steel AE, Littlewood JM.** Satisfactory screening for cystic fibrosis with the BM meconium procedure. *J Clin Pathol* 1981; 34 (8): 911-3.

**Farrell MH, Farrell PM.** Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *J Pediatr* 2003; 143 (6): 707-12.

**Farrell P, Kosorok M, Rock M, Splaingard M, Laxova A, Zeng L, Li Z, Collins J, Green C.** Pulmonary disease after delayed or with early diagnosis through neonatal screening. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002; 1 (Suppl 1): S16.

**Farrell PM.** Is newborn screening for cystic fibrosis a basic human right? *J Cyst Fibros* 2008; 7 (3): 262-5.

**Farrell PM, Lai HJ, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, Hoffman G, Laessig R, Rock MJ, Splaingard ML.** Evidence on improved outcomes with early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening: enough is enough! *The Journal of pediatrics* 2005; 147 (3 Suppl): S30-S36.

**Farrell PM.** Cystic fibrosis newborn screening: shifting the key question from "should we screen?" to "how should we screen?". *Pediatrics* 2004; 113 (6): 1811-2.

**Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, Lai HC, Rock MJ, Splaingard ML.** Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168 (9): 1100-8.

**Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, Lai HC, Makhholm LM, Rock MJ, Splaingard ML.** Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36 (3): 230-40.

**Farrell PM, Kosorok MR, Zeng L, Rock MJ, Splaingard M, Laxova A, Collins J, West SE, Green CG.** Assessing pulmonary outcomes associated with early diagnosis through neonatal screening (**Abstract**). In: 24th European Cystic Fibrosis Conference 2001 June 6-9; Vienna (Austria), 2001. 36.

**Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, Hoffman G, Laessig RH, Splaingard ML.** Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* 2001; 107 (1): 1-13.

**Farrell PM.** Improving the health of patients with cystic fibrosis through newborn screening. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Adv Pediatr* 2000; 47: 79-115.

**Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Hoffmann G, et al.** Assessment of the benefits, risks, and costs of cystic fibrosis screening in Wisconsin. Proceedings of the Fifth International Conference on Neonatal Screening for Cystic Fibrosis 1998. 1998. 239-53.

**Farrell PM, Shen G, Splaingard M, Colby CE, Laxova A, Kosorok MR, Rock MJ, Mischler EH.** Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1997; 100 (5): E2-886.

**Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group.** Assessment of the benefits, risks, and costs of cystic fibrosis newborn screening in Wisconsin. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997; 46 (RR-16): 8-9.

**Farrell PM, Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group.** Comparison of newborn screening methods and use of the sweat test for diagnosis of cystic fibrosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997; 46 (RR-16): 11-2.

**Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, Shen G, Kosciak RE, Bruns WT, Splaingard M, Mischler EH.** Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *The New England journal of medicine* 1997; 337 (14): 963-9.

**Farrell PM, Kosciak RE.** Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996; 97 (4): 524-8.

**Farrell PM, Kosciak RE, van Egmond A, Kosorok MR, Laxova A, Feenan L, et al.** Early nutritional therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20 (Suppl. 12): 90.

**Farrell PM, Kosciak R, Laxova A, Mischler E, Splaingard M, Laessig R, Hoffman G, Gregg R.** Neonatal screening for cystic fibrosis: comparison of single test for immunoreactive trypsinogen (IRT) vs IRT/DNA two-tier testing (**Abstract**). *Pediatr Pulmonol* 1994; Suppl 10: 216-7.

**Farrell PM, Mischler EH.** Newborn screening for cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Adv Pediatr* 1992; 39: 35-70.

**Farriaux JP, Vidailhet M, Briard ML, Belot V, Dhondt JL.** Neonatal screening for cystic fibrosis: France rises to the challenge. *J Inher Metab Dis* 2003; 26 (8): 729-44.

**Ferec C, Verlingue C, Parent P, Morin JF, Codet JP, Rault G, Dagonne M, Lemoigne A, Journel H, Roussey M.** Neonatal screening for cystic fibrosis: result of a pilot study using both immunoreactive trypsinogen and cystic fibrosis gene mutation analyses. *Hum Genet* 1995; 96 (5): 542-8.

**Fost N, Farrell PM.** A prospective randomized trial of early diagnosis and treatment of cystic fibrosis: a unique ethical dilemma. *Clin Res* 1989; 37 (3): 495-500.

**Francis I.** Newborn screening in Australia and New Zealand 1984-1990. Human Genetics Society of Australasia/Australian College of Paediatrics Committee on Newborn Metabolic Screening. *Med J Aust* 1991; 155 (11-12): 821-3.

**Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Koch C, Hoiby N.** Effect of aerosolized rhDNase (Pulmozyme) on pulmonary colonization in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2006; 95 (9): 1070-4.

**Frederiksen B, Lannig S, Koch C, Hoiby N.** Improved survival in the Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21 (3): 153-8.

**Gaskin K.** Cystic fibrosis. In: **Walker WA:** Pediatric Gastrointestinal Disease: pathophysiology, diagnosis, management. 4. ed. Hamilton, Ont.: Decker, 2004. Chapter 65, pp 1606-1623..

**Gaskin K, Waters D, Dorney S, Gruca M, O'Halloran M, Wilcken B.** Assessment of pancreatic function in screened infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1991; 7: 69-71.

**Gee L, Abbott J, Hart A, Conway SP, Etherington C, Webb AK .** Associations between clinical variables and quality of life in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005; 4 (1): 59-66.

**Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening (DGNS), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin.** Organisation und Durchführung des Neugeborenen Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien in Deutschland. Stand 2002. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/024-012.htm>, Zugriff am 19.11.2008.

**Ghosal S, Taylor CJ, Pickering M, McGaw J.** Head growth in cystic fibrosis following early diagnosis by neonatal screening. *Arch Dis Child* 1996; 75 (3): 191-3.

**Giglio L, Candusso M, D'Orazio C, Mastella G, Faraguna D.** Failure to thrive: the earliest feature of cystic fibrosis in infants diagnosed by neonatal screening. *Acta Paediatr* 1997; 86 (11): 1162-5.

**Giusti R, New York State Cystic Fibrosis Newborn Screening Consortium.** Elevated IRT levels in African-American infants: implications for newborn screening in an ethnically diverse population. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43 (7): 638-41.

**Giusti R, Badgwell A, Iglesias AD.** New York State cystic fibrosis consortium: the first 2.5 years of experience with cystic fibrosis newborn screening in an ethnically diverse population. *Pediatrics* 2007; 119 (2): e460-e467.

**Glasscoe CA, Quittner AL.** Psychological interventions for people with cystic fibrosis and their families. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; 3: CD00314.

**Goldbloom R, Battista RN, Anderson G, Beaulieu M-D, Elford RW, Feightner JW, Feldman W, Logan AG, Morrison B, Offord D, Patterson C, Spitzer WO, Wang E, Mickelson P, Dingle J, Beagan B.** Periodic health examination, 1991 update: 4. Screening for cystic fibrosis. *Can Med Assoc J* 1991; 145 (6): 629-35.

**Green A, Kirk J.** Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem* 2007; 44 (Pt 1): 25-34.

**Green MR, Weaver LT.** Early and late outcome of cystic fibrosis screening. *J R Soc Med* 1994; 87 Suppl 21: 5-10.



**Green MR, Weaver LT, Heeley AF, Nicholson K, Kuzemko JA, Barton DE, McMahon R, Payne SJ, Austin S, Yates JR.** Cystic fibrosis identified by neonatal screening: incidence, genotype, and early natural history. *Arch Dis Child* 1993; 68 (4): 464-7.

**Greer R, Shepherd R, Cleghorn G, Bowling FG, Holt T.** Evaluation of growth and changes in body composition following neonatal diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13 (1): 52-8.

**Gregg RG, Simantel A, Farrell PM, Kosciak R, Kosorok MR, Laxova A, Laessig R, Hoffman G, Hassemer D, Mischler EH, Splaingard M.** Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: comparison of biochemical and molecular methods. *Pediatrics* 1997; 99 (6): 819-24.

**Gregg RG, Wilfond BS, Farrell PM, Laxova A, Hassemer D, Mischler EH.** Application of DNA analysis in a population-screening program for neonatal diagnosis of cystic fibrosis (CF): comparison of screening protocols. *Am J Hum Genet* 1993; 52 (3): 616-26.

**Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, Lai HJ, Farrell PM.** Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006; 149 (3): 362-6.

**Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, Wilfond BS.** Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53 (RR-13): 1-36.

**Grosskopf C, Farriaux JP, Vidailhet M, Briard ML, Navarro J, Turck D, Travert G, Belot V, Bloch J, Roussel P.** Le programme national de dépistage neonatal de la mucoviscidose: mise en place et organisation. [National neonatal screening program for cystic fibrosis: management and organization]. *Arch Pediatr* 2003; 10 Suppl 2: 364s-9s.

**Gruttner R, Clemens P, Koepp P, Held KH, Plettner C, Stern M.** Neugeborenen-Screening auf Mucoviscidose mit dem BM-Test-Meconium. [Neonatal screening for mucoviscidosis using the BM-test-meconium]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1985; 133 (1): 54-6.

**Guillot M, Travert G, Roussey M, Figarella C, Vidailhet M.** Dépistage neonatal systematique. [Systematic neonatal screening]. *Arch Pediatr* 2001; 8 Suppl 5: 833s-7s.

**Hallinan FM, Kenny D, Tempany E.** A study of isoelectric focusing in polyacrylamide gels of serum proteins as a cystic fibrosis screening test. *Clin Chim Acta* 1981; 117 (1): 103-10.

**Hammond KB, Abman SH, Sokol RJ, Accurso FJ.** Efficacy of statewide neonatal screening for cystic fibrosis by assay of trypsinogen concentrations. *N Engl J Med* 1991; 325 (11): 769-74.

**Hanna S, Zvi W.** Immunoreactive trypsinogen (IRT) neonatal screening for cystic fibrosis (CF) in low birth weight (LBW) infants. *Pediatr Res* 1993; 33 (4 PART 2): 101A.

**Hassemer DJ, Laessig RH, Hoffman GL, Farrell PM.** Laboratory quality control issues related to screening newborns for cystic fibrosis using immunoreactive trypsin. *Pediatr Pulmonol* 1991; 7 (Suppl): 76-83.

**Hayeems RZ, Bytautas JP, Miller FA.** A systematic review of the effects of disclosing carrier results generated through newborn screening. *Journal of Genetic Counseling* 2008; 17 (6): 538-49.

**Heeley AF, Bangert SK.** The neonatal detection of cystic fibrosis by measurement of immunoreactive trypsin in blood. *Ann Clin Biochem* 1992; 29 ( Pt 4) 361-76.

**Heeley AF, Watson D.** Cystic fibrosis--its biochemical detection. *Clin Chem* 1983; 29 (12): 2011-8.

**Heeley AF, Heeley ME, King DN, Kuzemko JA, Walsh MP.** Screening for cystic fibrosis by dried blood spot trypsin assay. *Arch Dis Child* 1982; 57 (1): 18-21.

**Hein J, Dietzsch HJ, Machill G, Henker J.** Aktuelles zum Mukoviszidose-Screening in der DDR. [Current aspects of mucoviscidosis screening in East Germany]. *Kinderarztl Prax* 1986; 54 (10): 547-51.

**Hellsing K, Barrljung K, Ceder O, Kollberg H.** Meconium screening for cystic fibrosis. An eight-year follow-up study. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71 (5): 827-32.

**Helton JL, Harmon RJ, Robinson N, Accurso FJ.** Parental attitudes toward newborn screening for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1991; 7: 23-8.

**Henry RL, Hettiarachchi LC, Colley P, Collins C, O'Loughlin EV, Cooper DM.** Genotype of the cystic fibrosis population of the Hunter Region of New South Wales. *J Paediatr Child Health* 1996; 32 (5): 416-8.

**Henry RL, Boulton TJ, Roddick LG.** False negative results on newborn screening for cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health* 1990; 26 (3): 150-1.

**Hermeren G.** Neonatal screening: ethical aspects. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88 (432): 99-103.

**Hewlett J, Waisbren SE.** A review of the psychosocial effects of false-positive results on parents and current communication practices in newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29 (5): 677-82.

**Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE, Spock A, Gorvoy JD, Quittell L, Friedman KJ, Silverman LM, Boucher RC, Knowles MR.** A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *N Engl J Med* 1994; 331 (15): 974-80.

**Hiraki S, Ormond KE, Kim K, Ross LF.** Attitudes of genetic counselors towards expanding newborn screening and offering predictive genetic testing to children. *Am J Med Genet A* 2006; 140 (21): 2312-9.

**Hjelm M, Davey J, Dinwiddie R, Jackson D, Quartey-Papafio P.** The role of the laboratory in the diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Biochem* 1984; 17 (5): 284-7.

**Hoffmann GF, Machill G.** 25 Jahre Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen in Deutschland. Bestandsaufnahme, aktuelle Probleme und Ausblick. [Twenty-five years of newborn screening for inherited metabolic diseases in Germany: Results, current status and future perspectives]. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 1994; 142 (11): 857-62.

**Howell R, Engelson G.** Structures for clinical follow-up: Newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (4): 600-5.

**Institute of Health Economics (IHE).** Screening newborns for cystic fibrosis. Edmonton: IHE, 2007.

**Iovanna JL, Ferec C, Sarles J, Dagorn JC.** The pancreatitis-associated protein (PAP). A new candidate for neonatal screening of cystic fibrosis. *C R Acad Sci III* 1994; 317 (6): 561-4.

**Iwanowska B, Kopyś-Wiszniewska I, Sands D.** Ocena radiologiczna płuc u dzieci z mukowiscydozą rozpoznana w wyniku badania przesiewowego noworodków. [Radiological evaluation of the lungs in children with cystic fibrosis diagnosed during newborn screening examinations]. *Polish Journal of Radiology* 2006; 71 (2): 18-23.

**Jones PM, Bennett MJ.** The changing face of newborn screening: Diagnosis of inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2002; 324 (1-2): 121-8.

**Kammesheidt A, Kharrazi M, Graham S, Young S, Pearl M, Dunlop C, Keiles S.** Comprehensive genetic analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator from dried blood specimens--implications for newborn screening. *Genet Med* 2006; 8 (9): 557-62.

**Kant JA, Mifflin TE, McGlennen R, Rice E, Naylor E, Cooper DL.** Molecular diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Lab Med* 1995; 15 (4): 877-98.

**Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H.** Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4 (1): 7-26.

**Kharrazi M, Kharrazi LD.** Delayed diagnosis of cystic fibrosis and the family perspective. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S21-S25.

**Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ER.** Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003; 348 (1): 50-8.

**Kirby LT, Applegarth DA, Davidson AG, Wong LT, Hardwick DF .** Use of a dried blood spot in immunoreactive-trypsin assay for detection of cystic fibrosis in infants. *Clin Chem* 1981; 27 (5): 678.

**Klaassen T, Teder M, Viikmaa M, Metspalu A.** Neonatal screening for the cystic fibrosis main mutation delta F508 in Estonia. *J Med Screen* 1998; 5 (1): 16-9.

**Koch C, Hoiby N.** Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67 (3): 239-47.

**Koch L, Stemerding D.** The sociology of entrenchment: a cystic fibrosis test for everyone? *Soc Sci Med* 1994; 39 (9): 1211-20.

**Koletzko S, Reinhardt D.** Nutritional challenges of infants with cystic fibrosis. *Early Hum Dev* 2001; 65 (SUPPL. 2): S53-S61.

**Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, Stokes DC, Wohl ME, Wagener JS, Regelman WE, Johnson CA.** Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2007; 151 (2): 134-9, 139.

**Koscik R, Kosorok MR, Zaremba KM, Laxova A, Lai H, Douglas JA, Rock MJ, Splaingard ML, Farrell PM.** Early vitamin E deficiency and subsequent cognitive function: a potential benefit of neonatal screening for cystic fibrosis. **(Abstract).** *Pediatr Pulmonol* 2003; Suppl 25: 359.

**Koscik RL, Lai HJ, Laxova A, Zaremba KM, Kosorok MR, Douglas JA, Rock MJ, Splaingard ML, Farrell PM.** Preventing early, prolonged vitamin E deficiency: an opportunity for better cognitive outcomes via early diagnosis through neonatal screening. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S51-S56.

**Koscik RL, Douglas JA, Zaremba K, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, Farrell PM.** Quality of life of children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S64-S68.

**Koscik RL, Farrell PM, Kosorok MR, Zaremba KM, Laxova A, Lai HC, Douglas JA, Rock MJ, Splaingard ML.** Cognitive function of children with cystic fibrosis: deleterious effect of early malnutrition. *Pediatrics* 2004; 113 (6): 1549-58.

**Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, Green CG, Collins J, Farrell PM.** Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32 (4): 277-87.

**Kosorok MR, Jalaluddin M, Farrell PM, Shen G, Colby CE, Laxova A, Rock MJ, Splaingard M.** Comprehensive analysis of risk factors for acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26 (2): 81-8.



**Kosorok MR, Farrell PM, Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group.** Design and execution of the Wisconsin Cystic Fibrosis Newborn Screening Trial. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997; 46 (RR-16): 8.

**Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Makhholm LM, Farrell PM.** Delayed diagnosis of US females with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (2): 165-73.

**Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Davis LA, FitzSimmon SC, Farrell PM.** Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. *Pediatrics* 2000; 105 (1 Pt 1): 53-61.

**Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Farrell PM.** Nutritional status of CF patients with meconium ileus (MI): A comparison with non-MI patients diagnosed early through neonatal screening. **(Abstract)** *Pediatr Pulmonol* 1998; Suppl 17: 356.

**Lai HC, Chen ST, Kosciak RE, Farrell PM, Kosorok MR.** Occurrence of poor growth at diagnosis of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20 (Suppl 12): 311.

**Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM.** The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S57-S63.

**Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM.** Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2004; 159 (6): 537-46.

**Lambotte C, Schoos-Barbette S, Dodinval-Versie J.** Le dépistage de la mucoviscidose par l'analyse du méconium. Bilan de 7 années (1973-1980). [Screening for mucoviscidosis using meconium analysis. 7 years' results (1973-1980)]. *Rev Med Liege* 1984; 39 (10): 448-50.

**Lambotte C, Schoos-Barbette S, Dodinval-Versie J.** Le dépistage de la mucoviscidose par l'analyse du méconium. Bilan de 7 Années. [Screening for mucoviscidosis by meconium analysis. 7 years' experience]. *J Genet Hum* 1981; 29 (1): 85-92.

**Laroche D, Travert G.** The application of PCR amplification and the polymorphic marker KM.19 to dried blood spots: comparison with deletion 508 for the confirmation of the neonatal screening test for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1991; 7: 19-22.

**Laroche D, Peres O, Briard ML, Lemonnier F, Pasquet-Ferre C, Blandin C, Travert G, Fernandez Y.** Vers une nouvelle stratégie de dépistage néonatal de la mucoviscidose. Association du dosage de la trypsine immunoreactive et de la biologie moléculaire dans le sang séché. [A new strategy of neonatal screening for cystic fibrosis. The association of immunoreactive trypsin and molecular biology in dried blood]. *Arch Fr Pédiatr* 1990; 47 (4): 251-3.

**Larsen J, Campbell S, Faragher EB, Gotz M, Eichler I, Waldherr S, Dobianer K, Spona J.** Cystic fibrosis screening in neonates--measurement of immunoreactive trypsin and direct genotype analysis for delta F508 mutation. *Eur J Pediatr* 1994; 153 (8): 569-73.

**Lecoq I, Brouard J, Laroche D, Ferec C, Travert G.** Blood immunoreactive trypsinogen concentrations are genetically determined in healthy and cystic fibrosis newborns. *Acta Paediatr* 1999; 88 (3): 338-41.

**Lee DS, Rosenberg MA, Peterson A, Makhholm L, Hoffman G, Laessig RH, Farrell PM.** Analysis of the costs of diagnosing cystic fibrosis with a newborn screening program. *J Pediatr* 2003; 142 (6): 617-23.



**LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Jr.** Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr* 2007; 151 (1): 85-9.

**Li Z, Kosorok MR, Farrell PM, Laxova A, West SE, Green CG, Collins J, Rock MJ, Splaingard ML.** Longitudinal development of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA* 2005; 293 (5): 581-8.

**Li Z, Lai HJ, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, Splaingard ML, Farrell PM.** Longitudinal pulmonary status of cystic fibrosis children with meconium ileus. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38 (4): 277-84.

**Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemoller B, Zapf A, Roscher AA.** Expanded newborn screening in Bavaria: tracking to achieve requested repeat testing. *Prev Med* 2002; 34 (2): 132-7.

**Liebl B, Nennstiel-Ratzel U, von Kries R, Fingerhut R, Olgemoller B, Zapf A, Roscher AA.** Very high compliance in an expanded MS-MS-based newborn screening program despite written parental consent. *Prev Med* 2002; 34 (2): 127-31.

**Lindemann H, Tümmler B, Dockter G (Hrsg.).** Mukoviszidose - Zystische Fibrose. 4. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart (u.a.): Thieme, 2004.

**Liu YH, Bai J, Zhu Y, Liang X, Siemieniak D, Venta PJ, Lubman DM.** Rapid screening of genetic polymorphisms using buccal cell DNA with detection by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1995; 9 (9): 735-43.

**Loeber JG.** Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inher Metab Dis* 2007; 30 (4): 430-8.

**Luz O.** Früherfassung von Mukoviszidose-Patienten mittels Trypsin RIA aus getrockneten Blutproben. [Early detection of mucoviscidosis patients using trypsin RIA in dried blood stains]. *Pediatr Padol* 1987; 22 (2): 139-41.

**Lyon IC, Crossley JR, Smith PA.** Screening for cystic fibrosis. *N Z Med J* 1983; 96 (739): 673-5.

**Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC, Carroll NR, Dodd ME, Bilton D, Lomas DA.** Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998; 316 (7147): 1771-5.

**Marchac V.** Le dépistage neonatal de la mucoviscidose. [Neonatal screening for cystic fibrosis]. *Soins Pediatr Pueric* 2004; (218): 21-2.

**Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, Mischler EH.** Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr* 1991; 54 (3): 578-85.

**Massie J, Curnow L, Tzanakos N, Francis I, Robertson CF.** Markedly elevated neonatal immunoreactive trypsinogen levels in the absence of cystic fibrosis gene mutations is not an indication for further testing. *Arch Dis Child* 2006; 91 (3): 222-5.

**Massie J, Clements B.** Diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening: the Australasian experience--twenty years and five million babies later: a consensus statement from the Australasian Paediatric Respiratory Group. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39 (5): 440-6.

**Massie J, Gaskin K, Van Asperen P, Wilcken B.** Sweat testing following newborn screening for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29 (6): 452-6.



**Massie RJ, Olsen M, Glazner J, Robertson CF, Francis I.** Newborn screening for cystic fibrosis in Victoria: 10 years' experience (1989-1998). *Med J Aust* 2000; 172 (12): 584-7.

**Massie RJ, Wilcken B, Van Asperen P, Dorney S, Gruca M, Wiley V, Gaskin K.** Pancreatic function and extended mutation analysis in DeltaF508 heterozygous infants with an elevated immunoreactive trypsinogen but normal sweat electrolyte levels. *J Pediatr* 2000; 137 (2): 214-20.

**Mastella G, Zanolla L, Castellani C, Altieri S, Furnari M, Giglio L, Lombardo M, Miano A, Sciuto C, Pardo F, Magazzu G.** Neonatal screening for cystic fibrosis: long-term clinical balance. *Pancreatology* 2001; 1 (5): 531-7.

**Mastella G, Barlocco EG, Antonacci B, Borgo G, Braggion C, Cazzola G, Conforti M, Doro R, Faraguna D, Giglio L, Miano A, Parmelli C, Riggio S.** Is neonatal screening for cystic fibrosis advantageous? The answer of a wide 15 years follow-up study. **(Abstract).** 3rd International Conference on Neonatal Screening for Cystic Fibrosis; 1988; Caen, France 1988; 127-42.

**Mathias D.** Gegenwärtiger Stand des Neugeborenen-Screenings auf angeborene Stoffwechselstörungen. [Present status of neonatal screening for inborn errors of metabolism]. *Ärztliche Laboratorium* 1987; 33 (9): 217-23.

**Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, Castellani C, Southern KW.** A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2009; 8 (1): 71-8.

**McCormick J, Green MW, Mehta G, Culross F, Mehta A.** Demographics of the UK cystic fibrosis population: implications for neonatal screening. *Eur J Hum Genet* 2002; 10 (10): 583-90.

**McKay KO, Waters DL, Gaskin KJ.** The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in new South Wales. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S47-S50.

**McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME.** Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42 (10): 928-37.

**Merelle ME, Scheffer H, De Jong D, Dankert-Roelse JE.** Extended gene analysis can increase specificity of neonatal screening for cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2006; 95 (11): 1424-8.

**Merelle ME, Huisman J, Alderden-van der Vecht A, Taat F, Bezemer D, Griffioen RW, Brinkhorst G, Dankert-Roelse JE.** Early versus late diagnosis: psychological impact on parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003; 111 (2): 346-50.

**Merelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE.** Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. *Eur Respir J* 2001; 18 (2): 306-15.

**Merelle ME, Dankert Roelse JE, Dezateux C, Lees C, Nagelkerke A, Southern KW.** Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001; 3: CD001402.

**Minasian C, McCullagh A, Bush A.** Cystic fibrosis in neonates and infants. *Early Hum Dev* 2005; 81 (12): 997-1004.

**Mischler E, Farrell P, Splaingard M, Laxova A, Kosciak R.** Pulmonary epidemiology over 10 years of cystic fibrosis in a screened population. *Pediatr Pulmonol* 1995; (Suppl 12): 285.

**Mischler E, Farrell P, Bruns T, Rock M, Tluczek A, Colby H, McCarthy C, Hassemer D, Laessig R, Fost N.** Neonatal screening for cystic fibrosis in Wisconsin. *Wis Med J* 1989; 88 (3): 14-8.



**Mischler E, Farrell P, Bruns T, Rock M, Tluczek A, Colby H, Brown J, Hassemer D, Laessig R.** Wisconsin experience with newborn screening for cystic fibrosis: No conclusions yet! *Pediatr Pulmonol* 1988; (Suppl 2): 43-4.

**Mischler E, Rock M, Farrell P, Bruns T, Palta M, Fost N, Tluczek A, Colby H, Hassemer D, Laessig R.** Wisconsin experience with screening and clinical psychosocial description of patients with false positive screen. **(Abstract).** *Pediatr Pulmonol* 1987; (Suppl): 81-3.

**Mischler EH, Wilfond BS, Fost N, Laxova A, Reiser C, Sauer CM, Makhholm LM, Shen G, Feenan L, McCarthy C, Farrell PM.** Cystic fibrosis newborn screening: impact on reproductive behavior and implications for genetic counseling. *Pediatrics* 1998; 102 (1 Pt 1): 44-52.

**Mischler EH, Marcus MS, Sondel SA, Laxova A, Carey P, Langhough R, Farrell PM.** Nutritional assessment of infants with cystic fibrosis diagnosed through screening. *Pediatr Pulmonol* 1991; 7 (Suppl): 56-63.

**Mohon RT, Wagener JS, Abman SH, Seltzer WK, Accurso FJ.** Relationship of genotype to early pulmonary function in infants with cystic fibrosis identified through neonatal screening. *J Pediatr* 1993; 122 (4): 550-5.

**Mowatt G, Bower DJ, Brebner JA, Cairns JA, Grant AM, McKee L.** When and how to assess fast-changing technologies: a comparative study of medical applications of four generic technologies. *Health Technol Assess* 1997; 1 (14): i-149.

**Munck A, Sahler C, Briard ML, Vidailhet M, Farriaux JP.** Le programme français de dépistage néonatal systématique dans la mucoviscidose: Résultats et interrogations sur un million de tests. [The French program of systematic neonatal tracking in cystic fibrosis: Results and interrogations on 1 million tests]. *Immuno-Analyse et Biologie Spécialisée* 2005; 20 (4): 228-33.

**Munck A, Sahler C, Briard M, Vidailhet M, Farriaux JP.** Mucoviscidose: organisation du dépistage néonatal français, premiers résultats enregistrés. [Cystic fibrosis: the French neonatal screening organization, preliminary results]. *Arch Pediatr* 2005; 12 (6): 646-9.

**Murray J, Cuckle H, Taylor G, Littlewood J, Hewison J.** Screening for cystic fibrosis. *Health Technol Assess* 1999; 3 (8): i-104.

**Naehrlich L.** Durchführung und Interpretation des Schweißtests in deutschen Mukoviszidoseambulanz. [Sweat testing practices in German cystic fibrosis centres]. *Klin Padiatr* 2007; 219 (2): 70-3.

**Narzi L, Ferraguti G, Stamato A, Narzi F, Valentini SB, Lelli A, Delaroche I, Lucarelli M, Strom R, Quattrucci S.** Does cystic fibrosis neonatal screening detect atypical CF forms? Extended genetic characterization and 4-year clinical follow-up. *Clin Genet* 2007; 72 (1): 39-46.

**Narzi L, Lucarelli M, Lelli A, Grandoni F, Lo CS, Ferraro A, Matarazzo P, Delaroche I, Quattrucci S, Strom R, Antonelli M.** Comparison of two different protocols of neonatal screening for cystic fibrosis. *Clin Genet* 2002; 62 (3): 245-9.

**Nau J-Y.** La mucoviscidose ou les impasses du dépistage néonatal (1). [Cystic fibrosis or the deadlock in neonatal screening (1)]. *Revue Médicale Suisse* 2007; 3 (110): 1212.

**Navarro J, Grosskopf C, Vidailhet M, Briard ML, Farriaux JP.** Programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose: mise en place et résultats préliminaires. [National program for neonatal screening for cystic fibrosis: implementation and preliminary results]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32 (1 Suppl): 1S56-60.

**Neff MJ.** CDC releases recommendations for state newborn screening programs for cystic fibrosis. *Am Fam Physician* 2005; 71 (8): 1605-12.

Abteilung Fachberatung Medizin

**Nennstiel-Ratzel U, Liebl B, Zapf A.** Modellprojekt zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern. *Gesundheitswesen* 2003; 65: 31-5.

**Nennstiel-Ratzel U, Lüders A., Blankenstein O., Ceglarek U, et al.** Nationaler Screeningreport 2005 der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening. <http://www.screening-dgns.de/screeningregister-2b.htm>, Zugriff am 12.01.2009.

**Newsom A.** Should parental refusals of newborn screening be respected? *Camb Q Healthc Ethics* 2006; 15 (2): 135-46.

**NHS Quality Improvement Scotland.** Pregnancy and Newborn Screening. Clinical Standards. Edinburgh: NHS Quality Improvement Scotland, 2005.

**NHS Quality Improvement Scotland.** Routine Examination of the Newborn. Best Practice Statement. Edinburgh: NHS Quality Improvement Scotland, 2004 .

**Nilson N.** Aktuelle Ergebnisse der multizentrischen IRT/PAP-Studie. Vortrag auf der 14. Tagung der Deutschen Gesellschaft für das Neugeborenen-Screening, Dresden 22.-23. Juni 2007.

**Norgaard-Pedersen B, Hogdall EV, Arends J, Vuust J.** Screening af nyfødte for cystisk fibrose. En kombineret analyse af immunreaktivt trypsin og delta F508-mutationen--screening uden falsk positive. [Screening of newborn infants for cystic fibrosis. A combined analysis of immunoreactive trypsin and delta F508 mutation--a screening without false positive results]. *Ugeskr Laeger* 1994; 156 (25): 3757-60.

**O'Halloran ET, Crowley MJ.** Screening for cystic fibrosis. *Ir Med J* 1982; 75 (12): 480-1.

**Ogino S, Flodman P, Wilson RB, Gold B, Grody WW.** Risk calculations for cystic fibrosis in neonatal screening by immunoreactive trypsinogen and CFTR mutation tests. *Genet Med* 2005; 7 (5): 317-27.

**Orenstein DM, Boat TF, Stern RC, Tucker AS, Charnock EL, Matthews LW, Doershuk CF.** The effect of early diagnosis and treatment in cystic fibrosis: a seven-year study of 16 sibling pairs. *Am J Dis Child* 1977; 131 (9): 973-5.

**Padman R, McColley SA, Miller DP, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, Ren CL, Wagener JS.** Infant care patterns at epidemiologic study of cystic fibrosis sites that achieve superior childhood lung function. *Pediatrics* 2007; 119 (3): e531-e537.

**Padoan R, Corbetta C, Bassotti A, Seia M.** Identification of the 5T-12TG allele of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in hypertrypsinemic newborns. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2006; 95 (7): 871-3.

**Padoan R, Genoni S, Moretti E, Seia M, Giunta A, Corbetta C.** Genetic and clinical features of false-negative infants in a neonatal screening programme for cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2002; 91 (1): 82-7.

**Padoan R, Bassotti A, Seia M, Corbetta C.** Negative sweat test in hypertrypsinemic infants with cystic fibrosis carrying rare CFTR mutations. *Eur J Pediatr* 2002; 161 (4): 212-5.

**Palomaki GE, Bradley LA, Richards CS, Haddow JE.** Analytic validity of cystic fibrosis testing: a preliminary estimate. *Genet Med* 2003; 5 (1): 15-20.

**Parad RB, Comeau AM.** Diagnostic dilemmas resulting from the immunoreactive trypsinogen/DNA cystic fibrosis newborn screening algorithm. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S78-S82.



**Parad RB, Comeau AM, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Martin T, O'Sullivan BP.** Sweat testing infants detected by cystic fibrosis newborn screening. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S69-S72.

**Parad RB, Comeau AM.** Newborn screening for cystic fibrosis. *Pediatr Ann* 2003; 32 (8): 528-35.

**Parad RB, Comeau AM.** A logistic regression (LR) model for estimating the risk of each cystic fibrosis (CF) newborn screen positive infant being a true positive (TP) based on IRT/DNA testing performed in the Massachusetts of newborn screening (CFNBS) algorithm. *Pediatr Res* 2001; 49 (4 Part 2): 186A.

**Parad RB, Comeau AM.** Need for Sweat Test Confirmation in CF Newborn Screening that includes genotyping (IRT/DNA): Experience with F508C and IVS8 5T/7T/9T in the Massachusetts CF Newborn Screening Program. *Am J Hum Genet* 1999; 65 (4): A57.

**Parsons EP, Clarke AJ, Bradley DM.** Implications of carrier identification in newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88 (6): F467-F471.

**Parsons EP, Bradley DM.** Psychosocial issues in newborn screening for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4 (4): 285-92.

**Pauli C.** Zystische fibrose: Neugeborenenenscreening ist kosteneffektiv [Newborn screening for cystic fibrosis is cost-effective]. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2007; 12 (5).

**Paz Valinas L, Garcia Vega F-J.** Cribado neonatal de la fibrosis quística (publicación electrónica). [Neonatal cystic fibrosis screening]. Santiago de Compostela: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T), 2004.

**Pederzini F, D'Orazio C, Tamiazzo G, Faraguna D, Giglio L, Mastella G.** Growth evaluation at one year of life in infants with cystic fibrosis diagnosed by neonatal screening. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1991; 7: 64-8.

**Pederzini F, Faraguna D, Giglio L, Pedrotti D, Perobelli L, Mastella G.** Development of a screening system for cystic fibrosis: meconium or blood spot trypsin assay or both? *Acta Paediatr Scand* 1990; 79 (10): 935-42.

**Pivetta OH, Fritsches CP, Di B, I.** Newborn screening test of cystic fibrosis in the Deutsche Hospital. *Prensa Med Argent* 1994; 81 (5): 405-8.

**Ploier R, Emhofer J, Licka B, Rezanka E, Turnher H.** Regionales Mukoviszidose-Screening mittels immunreaktivem Trypsin aus dem Nabelschnurblut. [Regional mucoviscidosis screening using immunoreactive trypsin in umbilical cord blood]. *Padiatr Padol* 1991; 26 (6): 263-6.

**Pollitt RJ.** Newborn screening for cystic fibrosis: science, legislation, and human values. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26 (8): 725-7.

**Pollitt RJ, Dalton A, Evans S, Hughes HN, Curtis D.** Neonatal screening for cystic fibrosis in the Trent region (UK): two-stage immunoreactive trypsin screening compared with a three-stage protocol with DNA analysis as an intermediate step. *J Med Screen* 1997; 4 (1): 23-8.

**Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, Nicholl J, Nicholson P, Tunailey JR, Virdi NK.** Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. *Health Technol Assess* 1997; 1 (7): i-202.

**Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, Wohl ME, Konstan MW.** A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001; 139 (6): 813-20.

**Ranieri E, Lewis BD, Gerace RL, Ryall RG, Morris CP, Nelson PV, Carey WF, Robertson EF.** Neonatal screening for cystic fibrosis using immunoreactive trypsinogen and direct gene analysis: four years' experience. *BMJ* 1994; 308 (6942): 1469-72.

**Ranieri E, Ryall RG, Morris CP, Nelson PV, Carey WF, Pollard AC, Robertson EF.** Neonatal screening strategy for cystic fibrosis using immunoreactive trypsinogen and direct gene analysis. *BMJ* 1991; 302 (6787): 1237-40.

**Ratjen F, Paul K, van KS, Breitenstein S, Rietschel E, Nikolaizik W.** DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39 (1): 1-4.

**Ratjen F, Döring G.** Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361: 681-89.

**Ravine D, Francis RI, Danks DM.** Non-specific elevation of immunoreactive trypsinogen in sick infants. *Eur J Pediatr* 1993; 152 (4): 348-9.

**Reardon M.C, Hammond K, Accurso FJ, McCabe ERB, Cotton EK, Bowman CM.** Nutritional and pulmonary abnormalities at the time of diagnosis of cystic fibrosis in infants identified by neonatal screening. *Pediatr Res* 1984; 18 (4 PART 2): 402A.

**Reardon M.C., Hammond KB, Accurso FJ, Fisher CD, McCabe ER, Cotton EK, Bowman CM.** Nutritional deficits exist before 2 months of age in some infants with cystic fibrosis identified by screening test. *J Pediatr* 1984; 105 (2): 271-4.

**Regalado ES, Langfelder-Schwind E, Corwin AD, Pass KA.** Perinatal transfer of genetic information: developing an algorithm for reporting cystic fibrosis prenatal test results to the newborn screening program. *Genetics in Medicine* 2008; 10 (11): 305-10.

**Riekert KA, Bartlett SJ, Boyle MP, Krishnan JA, Rand CS.** The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest* 2007; 132 (1): 231-7.

**Roberts G, Stanfield M, Black A, Redmond A.** Screening for cystic fibrosis: a four year regional experience. *Arch Dis Child* 1988; 63 (12): 1438-43.

**Roberts T, Schwarz MJ, Kerr-Liddell R, Hinks JL, Super M.** Cascade carrier-testing in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4 (4): 293-8.

**Rock MJ.** Newborn screening for cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007; 28 (2): 297-305.

**Rock MJ, Hoffman G, Laessig RH, Kopish GJ, Litsheim TJ, Farrell PM.** Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine-year experience with routine trypsinogen/DNA testing. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S73-S77.

**Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, Wei LJ, Bruns WT, Hassemer DJ, Laessig RH.** Newborn screening for cystic fibrosis is complicated by age-related decline in immunoreactive trypsinogen levels. *Pediatrics* 1990; 85 (6): 1001-7.

**Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, Bruns WT, Hassemer DJ, Laessig RH.** Immunoreactive trypsinogen screening for cystic fibrosis: characterization of infants with a false-positive screening test. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6 (1): 42-8.

**Rogowski W.** Genetic screening by DNA technology: a systematic review of health economic evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22 (3): 327-37.

**Rosenberg MA, Farrell PM.** Assessing the cost of cystic fibrosis diagnosis and treatment. *J Pediatr* 2005; 147 (Suppl 3): S101-S105.

**Rosenfeld M.** Overview of published evidence on outcomes with early diagnosis from large US observational studies. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S11-S14.

**Ross LF.** Predictive genetic testing for conditions that present in childhood. *Kennedy Inst Ethics J* 2002; 12 (3): 225-44.

**Roussey M, Deneuve E, Munck A.** Le dépistage néonatal de la mucoviscidose en France et dans le monde. Organisation, bénéfices, difficultés. État des lieux en 2007 [Neonatal screening of cystic fibrosis in France and in the world. Organization, advantages and difficulties. 2007 Update]. *Journal de Pédiatrie et de Puericulture* 2007; 20 (5): 185-94.

**Roussey M, Le BA, Scotet V, Audrezet MP, Blayau M, Dagonne M, David V, Deneuve E, Ginies JL, Laurans M, Moisan-Petit V, Rault G, Vigneron P, Ferec C.** Neonatal screening of cystic fibrosis: diagnostic problems with CFTR mild mutations. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (4): 613.

**Roussey M, Le BA, Audrezet MP, Blayau M, Dagonne M, Deneuve E, Ferec C, Journel H, Moisan-Petit V, Rault G, Scotet V, Storni V, Vigneron P.** Dépistage néonatal de la mucoviscidose: problèmes diagnostiques et aspects éthiques des formes frontières. [Neonatal screening of cystic fibrosis: diagnostic and ethical problems with mild mutations]. *Arch Pediatr* 2005; 12 (6): 650-3.

**Royal College of Paediatrics and Child Health.** Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. London: Royal College of Paediatrics and Child Health, 2003 .

**Rubin BK, Karlson KH, Jr., Briggs S.** Cystic fibrosis: Update on diagnosis and therapy 2005. *Therapeutic Research* 2005; 26 (7): 1476-83.

**Ryall RG, Gjerde EM, Gerace RL, Ranieri E.** Modifying an enzyme immunoassay of immunoreactive trypsinogen to use time-resolved fluorescence. *Clin Chem* 1993; 39 (2): 224-8.

**Rylatt DB, Elliott JE, Bowling FG, Blake AS, Cottis LE, Bunch RJ, Watson ARA, Bundesen PG.** A neonatal screening test for cystic fibrosis utilizing monoclonal antibodies. *ICSU short reports* 1986; 126-7.

**Ryley HC, Desai M, Weller P, Doull I.** Clinical status of screened and unscreened CF children at age 10 years. **(Abstract).** In: 24th European Cystic Fibrosis Conference; 2001 June 6-9; Vienna (Austria), 2001. 20.

**Ryley HC.** Neonatal screening for cystic fibrosis. *Pediatr Padol* 1994; 29 (2): 25-30.

**Ryley HC, Goodchild MC, Dodge JA.** Screening for cystic fibrosis. *Br Med Bull* 1992; 48 (4): 805-22.

**Ryley HC, Deam SM, Williams J, Alfaham M, Weller PH, Goodchild MC, Carter RA, Bradley D, Dodge JA.** Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: 1. Evaluation of immunoreactive trypsin test. *J Clin Pathol* 1988; 41 (7): 726-9.

**Ryley HC, Deam SM, Goodchild M, Weller P, Bradley D, Carter RA.** Screening for Cystic Fibrosis in Wales and West midlands UK. 1. Neonatal Detection. *Scandinavian Journal of Gastroenterology Supplement* 1988; 23 (143): 178.

**Saadallah AA, Rashed MS.** Newborn screening: Experiences in the Middle East and North Africa. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (4): 482-9.

**Sander J, Niehaus C.** Mukoviszidose-Screening durch Bestimmung des immunreaktiven Trypsins. [Mucoviscidosis screening by determination of immunoreactive trypsin]. *Klin Padiatr* 1984; 196 (4): 224-7.

**Sander J, Niehaus C.** Radio-Immuno-Assay auf Trypsinogen für ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose. [Radio-immuno-assay for trypsin in newborn-screening for cystic fibrosis]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1982; 130 (11): 843-5.

**Sanguolo F, Maceratesi P, Mesoraca A, Botta A, Cavicchini A, Novelli G, Dallapiccola B.** Simultaneous detection of delta F508, G542X, N1303K, G551D, and 1717-1G-->A cystic fibrosis alleles by a multiplex DNA enzyme immunoassay. *Int J Clin Lab Res* 1995; 25 (3): 142-5.

**Santos GP, Domingos MT, Wittig EO, Riedi CA, Rosario NA.** Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. [Neonatal cystic fibrosis screening program in the state of Paraná: evaluation 30 months after implementation]. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81 (3): 240-4.

**Sarles J, Berthezene P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, Mirallie S, Luzet K, Roussey M, Farriaux JP, Berthelot J, Dagorn JC.** Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. *J Pediatr* 2005; 147 (3): 302-5.

**Sarles J, Barthelémy S, Ferec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, Toutain A, Berthelot J, Maurin N, Codet JP, Berthezene P, Dagorn JC.** Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80 (2): F118-F122.

**Sawyer SM, Glazner JA.** What follows newborn screening? An evaluation of a residential education program for parents of infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *Pediatrics* 2004; 114 (2): 411-6.

**Schaedel C, Hjelte L, de M, I, Johannesson M, Kollberg H, Kornfalt R, Holmberg L.** Three common CFTR mutations should be included in a neonatal screening programme for cystic fibrosis in Sweden. *Clin Genet* 1999; 56 (4): 318-22.

**Schoos R, Verloes A, Bourguignon JP, Koulischer L.** Les programmes de dépistage systématique en néonatalogie. Aspects pharmaco-économiques. [Programs of systematic screening in neonatology: pharmaco-economic aspects (Structured abstract)]. *Rev Med Liege* 1998; 53 (5): 311-5.

**Scotet V, Assael BM, Dugueperoux I, Tamanini A, Audrezet MP, Ferec C, Castellani C.** Time trends in birth incidence of cystic fibrosis in two European areas: data from newborn screening programs. *J Pediatr* 2008; 152 (1): 25-32.

**Scotet V, Audrezet MP, Roussey M, Rault G, Dirou-Prigent A, Journel H, Moisan-Petit V, Storni V, Ferec C.** Immunoreactive trypsin/DNA newborn screening for cystic fibrosis: should the R117H variant be included in CFTR mutation panels? *Pediatrics* 2006; 118 (5): e1523-e1529.

**Scotet V, Audrezet MP, Roussey M, Rault G, Blayau M, De Braekeleer M, Ferec C.** Impact of public health strategies on the birth prevalence of cystic fibrosis in Brittany, France. *Hum Genet* 2003; 113 (3): 280-5.

**Scotet V, De Braekeleer M, Audrezet MP, Quere I, Mercier B, Dugueperoux I, Andrieux J, Blayau M, Ferec C.** Bayesian risk of cystic fibrosis in fetuses with echogenic bowel reported from a eight-year experience of prenatal screening performed in Brittany (France), where the disease is frequent. *Eur J Hum Genet* 2001; 9 (Supplement 1): 0651.

**Scotet V, De Braekeleer M, Audrezet MP, Lode L, Verlingue C, Quere I, Mercier B, Dugueperoux I, Codet JP, Moineau MP, Parent P, Ferec C.** Prevalence of CFTR mutations in hypertrypsinaemia detected through neonatal screening for cystic fibrosis. *Clin Genet* 2001; 59 (1): 42-7.

**Scotet V, Verlingue C, Audrézet M-P, Codet J-P, Moineau M-P, Catheline M, Parent P, Roussey M, De Braekeleer M, Férec C.** Apport de la biologie moléculaire au dépistage néonatal de la mucoviscidose [Implications of the use of molecular biology in neonatal screening for cystic fibrosis]. *Immun-Analyse et Biologie Spécialisée* 2000; 15 (1): 7-13.

**Scotet V, De Braekeleer M, Roussey M, Rault G, Parent P, Dagorne M, Journal H, Lemoigne A, Codet JP, Catheline M, David V, Chaventre A, Dugueperoux I, Verlingue C, Quere I, Mercier B, Audrezet MP, Ferec C.** Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France: assessment of 10 years' experience and impact on prenatal diagnosis. *Lancet* 2000; 356 (9232): 789-94.

**Scotet V, De Braekeleer M., Roussey M, Rault G, Parent P, Dagorn M, Journal H, Lemoigne A, Codet JP, Catheline M, David V, Chaventre A, Verlingue C, Quere I, Mercier B, Audrezet MP, Ferec C.** Impact of neonatal screening and prenatal diagnosis for cystic fibrosis in Brittany, France. *Am J Hum Genet* 1999; 65 (4): A408.

**Seashore MR, Seashore CJ.** Newborn screening and the pediatric practitioner. *Semin Perinatol* 2005; 29 (3 SPEC. ISS.): 182-8.

**Seltzer WK, Accurso F, Fall MZ, VanRiper AJ, Descartes M, Huang Y, McCabe ER.** Screening for cystic fibrosis: feasibility of molecular genetic analysis of dried blood specimens. *Biochem Med Metab Biol* 1991; 46 (1): 105-9.

**Sermet-Gaudelus I, Roussel D, Bui S, Deneuve E, Huet F, Reix P, Bellon G, Lenoir G, Edelman A.** The CF-CIRC study: a French collaborative study to assess the accuracy of cystic fibrosis diagnosis in neonatal screening. *BMC Pediatr* 2006; 6: 25.

**Serra-Prat M, Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA).** Neonatal screening for cystic fibrosis. Barcelona, Spain: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA), 2000.

**Shah U, Moatter T.** Screening for cystic fibrosis: the importance of using the correct tools. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2006; 18 (1): 7-10.

**Shalev H, Weizman Z.** [Screening tests for cystic fibrosis in the neonate]. *Harefuah* 1992; 122 (8): 508-11.

**Shannon N, Evans S, Pollitt R, Quarrell OWJ.** Follow up of Delta F508 carriers detected as a result of neonatal cystic fibrosis screening in the Trent Region. *J Med Genet* 1997; 34 (SUPPL. 1): S62.

**Sharrard M, Pollitt R.** Metabolic screening in children: newborn screening for metabolic diseases past, present and future. *Paediatrics and Child Health* 2007; 17 (7): 273-8.

**Shepherd S, Lindsay H, Mavrogiannis L, Shapiro L, Brownlee K, Chu C, Cockburn D, Charlton R.** Implementation of the national CF newborn screening programme - the Leeds experience one year on. *J Med Genet* 2007; 44 (Suppl. 1): S96.

**Shoff SM, Ahn HY, Davis L, Lai H.** Temporal associations among energy intake, plasma linoleic acid, and growth improvement in response to treatment initiation after diagnosis of cystic fibrosis. *Pediatrics* 2006; 117 (2): 391-400.

**Shrimpton AE.** Molecular diagnosis of cystic fibrosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2002; 2 (3): 240-56.

**Shwachman H, Redmond A, Khaw KT.** Studies in cystic fibrosis. Report of 130 patients diagnosed under 3 months of age over a 20-year period. *Pediatrics* 1970; 46 (3): 335-43.

**Siegler M, Amiel S, Lantos J.** Scientific and ethical consequences of disease prediction. *Diabetologia* 1992; 35 (Suppl. 2): S60-S68.

**Simpson N, Anderson R, Sassi F, Pitman A, Lewis P, Tu K, Lannin H.** The cost-effectiveness of neonatal screening for Cystic Fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2004; 3: 1-11.

**Simpson N, Anderson R, Sassi F, Pitman A, Lewis P, Tu K, Lannin H.** The cost-effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model. *Cost Effectiveness and Resource Allocation* 2005; 3: 8.

**Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A .** Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007; 119 (1): 19-28.

**Sims EJ, Mugford M, Clark A.** Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study (vol 369, pg 1187, 2007). *Lancet (North American Edition)* 2007; 370 (9581): 28.

**Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, Mehta A.** Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. *Lancet* 2007; 369 (9568): 1187-95.

**Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A.** Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S42-S46.

**Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A.** Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr* 2005; 147 (3): 306-11.

**Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, Robberecht E, Doring G.** Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1 (2): 51-75.

**Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagonne M, David V, De Braekeleer M, Moisan-Petit V, Picherot G, Rault G, Storni V, Roussey M .** Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35 (5): 342-9.

**Siret D, Branger B, Storni V, Bretaudeau G, Dagonne M, Moisan-Petit V, David V, Picherot G, Rault G, Roussey M.** Le dépistage neonatal systematique amelior-t-il le pronostic de la mucoviscidose? Etude comparative de deux cohortes en Bretagne et en Loire-Atlantique avec un recul de dix ans. [Does neonatal screening of cystic fibrosis affect outcome? Comparative study of two cohorts in Brittany and Loire-Atlantique with follow-up after ten years]. *Arch Pediatr* 2000; 7 (11): 1154-62.

**Sloan LEG.** Screening for cystic fibrosis. Policy statement from the Australian College of Paediatrics. *Aust Paediatr J* 1986; 22 (4).

**Smith MJ.** An evaluation of population screening for carriers of cystic fibrosis. *J Public Health Med* 1992; 14 (3): 257-63.

**Smyth RL.** Diagnosis and management of cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood: Education and Practice Edition* 2005; 90 (1): ep1-ep6.

**Soini E, Kojola H.** Time-resolved fluorometer for lanthanide chelates--a new generation of nonisotopic immunoassays. *Clin Chem* 1983; 29 (1): 65-8.

**Solyom E, Szabo L, Somogyi C.** Egyszeru szekletlipid retegkromatografias szuroteszt hasznalhatosaga malabszorpcios betegeken. [The value of a simple screening test using thin layer chromatography for the analysis of fecal lipids in patients with malabsorption]. *Orv Hetil* 1988; 129 (18): 937-40.

**Sontag MK, Hammond KB, Zielenski J, Wagener JS, Accurso FJ .** Two-tiered immunoreactive trypsinogen-based newborn screening for cystic fibrosis in Colorado: screening efficacy and diagnostic outcomes. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S83-S88.

**Southern KW, Merelle ME, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke A.** Newborn screening for cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 1: CD001402.

**Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, Castellani C.** A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007; 6 (1): 57-65.

**Southern KW.** Newborn screening for cystic fibrosis: the practical implications. *J R Soc Med* 2004; 97 (Suppl 44): 57-9.

**Sovik O.** Metabolic disease: Screening of newborns. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1995; 115 (5): 582-3.

**Spence WC, Paulus-Thomas J, Orenstein DM, Naylor EW.** Neonatal screening for cystic fibrosis: addition of molecular diagnostics to increase specificity. *Biochem Med Metab Biol* 1993; 49 (2): 200-11.

**Spence WC, Paulus-Thomas J, Lisanti J, Naylor EW.** Confirmation of cystic fibrosis in an newborn screening program by molecular analysis of DNA from dried filter paper blood specimens. *Am J Hum Genet* 1991; 49 (4 SUPPL): 205.

**Statistisches Bundesamt.** Daten des Statistischen Bundesamtes. <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/>, Zugriff am 02.09.2008.

**Steinraths M, Vallance HD, Davidson AG.** Delays in diagnosing cystic fibrosis: can we find ways to diagnose it earlier? *Can Fam Physician* 2008; 54 (6): 877-83.

**Stern M, Sens S, Wiedemann B, Busse O, Damm G, Wetzlaff P.** Qualitätssicherung Mukoviszidose. *Zentrum für Qualität und Management* 2007.

**Stevenson J.** Screening for cystic fibrosis: Patients don't want it. *Br Med J* 1993; 307 (6898): 262-3.

**Stoekler-Ipsiroglu S, Muehl A, Moeslinger D, Eichler I.** Newborn screening in Austria. *Paediatric and Paedologie* 1999; 0 (1): 10-4.

**Stone DH, Stewart S.** Screening and the new genetics; a public health perspective on the ethical debate. *J Public Health Med* 1996; 18 (1): 3-5.

**Stopsack M, Näke A, Hübner A, Gahr M, Ceglarek U, Thiery J, Bührdel P, Präßle R, Kiess W.** Sächsisches Neugeborenen Screening - Ergebnisse 2002-2004. *Ärzteblatt Sachsen* 2006; 1: 15-20.

**Super M.** Cystic fibrosis newborn screening and detection of carriers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88 (6): F448-F449.

**Super M, Abbott J.** Genetic advances in cystic fibrosis: to screen, to treat or both? *Disabil Rehabil* 1998; 20 (6-7): 202-8.

**Taccetti G, Festini F, Campana S, Ravenni N, de Martino M.** Neonatal screening for cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *J Pediatr* 2004; 145 (3): 421.

**Taccetti G, Festini F, Braccini G, Campana S, de Martino M** . Sweat testing in newborns positive to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89 (5): F463-F464.

**Tarini BA, Burke W, Scott CR, Wilfond BS**. Waiving informed consent in newborn screening research: Balancing social value and respect. *American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics* 2008; 148 (1): 23-30.

**Taruscio D, D'Agnolo G**. Malattie genetiche: recenti acquisizioni scientifiche e problemi sanitari ed etici. [Genetic diseases: recent scientific findings and health and ethical problems]. *Ann Ist Super Sanita* 1999; 35 (2): 165-75.

**Taussig LM, Boat TF, Dayton D**. Neonatal screening for cystic fibrosis: Position paper. *Pediatrics* 1983; 72 (5): 741-5.

**Taylor HA, Wilfond BS**. Ethical issues in newborn screening research: lessons from the Wisconsin cystic fibrosis trial. *J Pediatr* 2004; 145 (3): 292-6.

**te Meerman GJ, Dankert-Roelse JE**. Pros and cons of neonatal screening for cystic fibrosis. *Adv Exp Med Biol* 1991; 290: 83-92.

**Telleria Orriols JJ,onso Ramos MJ, Garrote Adrados JA, Fernandez C, I, Blanco QA**. Cribado neonatal de fibrosis quística. [Neonatal screening for cystic fibrosis]. *An Esp Pediatr* 2002; 57 (1): 60-5.

**Therrell BL, Adams J**. Newborn screening in North America. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (4): 447-65.

**Therrell BL, Lloyd-Puryear MA, Mann MY**. Understanding newborn screening system issues with emphasis on cystic fibrosis screening. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S6-10.

**Tiddens H**. Quality improvement in your CF centre: taking care of care. ECFS 2008. Prague, 13. June 2008. Oral presentation.

**Tizzano EF, Buchwald M**. Cystic fibrosis: Beyond the gene to therapy. *J Pediatr* 1992; 120 (3): 337-49.

**Tjesic-Drinkovic D, Grizelj R, Tjesic-Drinkovic D, Kelecic J, Gagro A, Vranes J, Sertic J**. Znacenje novorocrossed d signenackog probira na cisticnu fibrozu. [Significance of neonatal screening for cystic fibrosis]. *Gynaecologia et Perinatologia* 2006; 15 (1): 37-43.

**Tluczek A, Mischler EH, Farrell PM, Fost N, Peterson NM, Carey P, Bruns WT, McCarthy C**. Parents' knowledge of neonatal screening and response to false-positive cystic fibrosis testing. *Journal of Developmental and Behavioural Pediatrics* 1992; 13 (3): 181-6.

**Tluczek A, Mischler EH, Bowers B, Peterson NM, Morris ME, Farrell PM**. Psychological impact of false-positive results when screening for cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1991; (Suppl 7): 29-37.

**Travert G, Laroche D, Deschrevel G, Duhamel JF**. Depistage neonatal de la mucoviscidose: l'experience de l'equipe de CAEN. [Neonatal screening for cystic fibrosis in Normandy (France)]. *Immuno-Analyse et Biologie Specialisee* 1992; (33): 87-93.

**Travert G, Duhamel JF**. Depistage neonatal systematique de la mucoviscidose par dosage de la trypsine immunoreactive sanguine. Bilan de 80 000 tests. [Systematic neonatal screening for mucoviscidosis using an immunoreactive trypsin blood assay. Evaluation of 80,000 tests]. *Arch Fr Pediatr* 1983; 40 (4): 295-8.



**Travert G.** Analysis of worldwide experience of neonatal screening for cystic fibrosis by measurement of blood immunoreactive trypsin. In: **Travert G (Ed.)** Mucoviscidose: despitage neonatal et prise en charge precoce. Caen: CHRU de Caen, S. 1-23.

**Uhlemann M, Hein J, Blau HJ.** Semiquantitativer immunologischer Albuminnachweis und Laktaseaktivitätsbestimmung im Mekonium. Screening für zystische Fibrose. [Semiquantitative immunologic albumin demonstration and demonstration of lactase activity in meconium screening for cystic fibrosis]. *Kinderarztl Prax* 1982; 50 (1): 20-5.

**UK Newborn Screening Programme Centre.** Introducing newborn blood spot screening. <http://www.newbornscreening-bloodspot.org.uk/>, Zugriff am 19.06.2008. London: UK Newborn Screening Programme Centre.

**Vailly J.** Dépister les nouveau-nés: évolutions, débats et consensus. [Neonatal screening: trends, debates and consensus]. *Med Sci* 2007; 23 (3): 323-6.

**Vailly J.** Genetic screening as a technique of government: the case of neonatal screening for cystic fibrosis in France. *Soc Sci Med* 2006; 63 (12): 3092-101.

**van den Akker-van Marle ME, Dankert HM, Verkerk PH, Dankert-Roelse JE.** Cost-effectiveness of 4 neonatal screening strategies for cystic fibrosis. *Pediatrics* 2006; 118 (3): 896-905.

**van der Giessen LJ, de Jongste JC, Gosselink R, Hop WC, Tiddens HA.** RhDNase before airway clearance therapy improves airway patency in children with CF. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42 (7): 624-30.

**van Egmond AW, Kosorok MR, Kosciak R, Laxova A, Farrell PM.** Effect of linoleic acid intake on growth of infants with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 63 (5): 746-52.

**Verlingue C, Mercier B, Lecoq I, Audrezet MP, Laroche D, Travert G, Ferec C.** Retrospective study of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in Guthrie cards from a large cohort of neonatal screening for cystic fibrosis. *Hum Genet* 1994; 93 (4): 429-34.

**von Schnakenburg K, Zoubek A.** Neue Screening-Richtlinien. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002; 150: 1424-40.

**Wagener JS, Sontag MK, Sagel SD, Accurso FJ.** Update on newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10 (6): 500-4.

**Wagener JS, Farrell PM, Corey M.** A debate on why my state (province) should or should not conduct newborn screening for cystic fibrosis (14th Annual North American Cystic Fibrosis Conference). *Pediatr Pulmonol* 2001; 32 (5): 385-96.

**Wallace J, Stein Q.** Newborn screening for cystic fibrosis. *S D Med* 2006; 59 (10): 429-31.

**Wang SS, FitzSimmons SC, O'Leary LA, Rock MJ, Gwinn ML, Khoury MJ.** Early diagnosis of cystic fibrosis in the newborn period and risk of *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in the first 10 years of life: A registry-based longitudinal study. *Pediatrics* 2001; 107 (2): 274-9.

**Wang X, Myers A, Saiki RK, Cutting GR.** Development and evaluation of a PCR-based, line probe assay for the detection of 58 alleles in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Clin Chem* 2002; 48 (7): 1121-3.

**Warwick WJ.** Prognosis for survival with cystic fibrosis: The effects of early diagnosis and cystic fibrosis center care. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71 (Suppl. 301): 27-31.

**Waters DL, Wilcken B, Irwing L, Van Asperen P, Mellis C, Simpson JM, Brown J, Gaskin KJ.** Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80 (1): F1-F7.

**Waters DL, Dorney SF, Gaskin KJ, Gruca MA, O'Halloran M, Wilcken B.** Pancreatic function in infants identified as having cystic fibrosis in a neonatal screening program. *N Engl J Med* 1990; 322 (5): 303-8.

**Webster D.** Quality performance of newborn screening systems: Strategies for improvement. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (4): 576-84.

**Webster D, Lyon I, Wesley A.** Use of fecal chymotrypsin measurements in cystic fibrosis screening In: **Schmidt, BJ (Ed.):** Current trends in infant screening: proceedings of the 7th International Screening Symposium. Elsevier Science, 1989. pp. 301-4.

**Weller P.** Personal communication 2007.

**Weller PH, West JV.** Neonatal screening--should we or shouldn't we? *J R Soc Med* 1991; 84 (Suppl 18): 7-9.

**Wertz DC, Fletcher JC.** International perspectives on voluntary versus mandatory screening and third party access to tests results. In: **Knoppers BM, Laberge CM (Eds.):** Genetic Screening from newborns to DNA typing: proceedings of the Workshop on Genetic Screening. Excerpta Medica, 1990. pp. 243-56.

**Wesley A, Dawson K, Hewitt C, Kerr A.** Clinical features of individuals with cystic fibrosis in New Zealand. *N Z Med J* 1993; 106 (949): 28-30.

**Wesley AW, Smith PA, Elliott RB.** Experience with neonatal screening for cystic fibrosis in New Zealand using measurement of immunoreactive trypsinogen. *Aust Paediatr J* 1989; 25 (3): 151-5.

**West SE, Zeng L, Lee BL, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, Splaingard MJ, Farrell PM.** Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *JAMA* 2002; 287 (22): 2958-67.

**Wheeler PG, Smith R, Dorkin H, Parad RB, Comeau AM, Bianchi DW.** Genetic counseling after implementation of statewide cystic fibrosis newborn screening: Two years' experience in one medical center. *Genet Med* 2001; 3 (6): 411-5.

**Wheeler PG, Smith R, Dorkin H, Parad R, Comeau AM, Bianchi DW.** First year experience in genetic follow-up after implementation of cystic fibrosis newborn screening in Massachusetts. *Am J Hum Genet* 2000; 67 (4 Supplement 2): 242.

**Wheeler WB, Colten HR.** Cystic fibrosis: current approach to diagnosis and management. *Pediatr Rev* 1988; 9 (8): 241-8.

**Wilcken B.** Newborn screening for cystic fibrosis: techniques and strategies. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30 (4): 537-43.

**Wilcken B.** Neonatal screening in Australia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30 (Suppl 2): 41-2.

**Wilcken B, Massie RJ, Gaskin K, Gruce M, Van AP, Sherry G, Wiley V.** Cystic fibrosis in patients identified by newborn screening as DELTA-F508 heterozygotes with normal sweat tests. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19 (SUPPL. 1): 96.

**Wilcken B, Wiley V, Sherry G, Bayliss U.** Neonatal screening for cystic fibrosis: a comparison of two strategies for case detection in 1.2 million babies. *J Pediatr* 1995; 127 (6): 965-70.

**Wilcken B.** Newborn screening for cystic fibrosis: Its evolution and a review of the current situation. *Screening* 1993; 2 (1): 43-62.

**Wilcken B.** An evaluation of screening for cystic fibrosis. *Prog Clin Biol Res* 1987; 254: 201-15.

**Wilcken B, Chalmers G.** Reduced morbidity in patients with cystic fibrosis detected by neonatal screening. *Lancet* 1985; 2 (8468): 1319-21.

**Wilcken B, Brown AR, Urwin R, Brown DA.** Cystic fibrosis screening by dried blood spot trypsin assay: results in 75,000 newborn infants. *J Pediatr* 1983; 102 (3): 383-7.

**Wilcken B, Towns SJ, Mellis CM.** Diagnostic delay in cystic fibrosis: lessons from newborn screening. *Arch Dis Child* 1983; 58 (11): 863-6.

**Wildhagen MF, ten Kate LP, Habbema JD.** Screening for cystic fibrosis and its evaluation. *Br Med Bull* 1998; 54 (4): 857-75.

**Wiley V, Greed L, Francis I, Ranieri E, Thomas A, Pitt J, Fetcher J, Lewis B, McGill J, Wilcken B.** 5 year audit of newborn screening in Australia. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29 (Suppl. 1): 86.

**Wiley V, Bayliss U, Wilcken B.** Newborn screening for cystic fibrosis: Evaluation of IRT/DNA protocol for 925 000 babies. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26 (Supplement 2): 15.

**Wilfond B, Rothenberg LS.** Ethical issues in cystic fibrosis newborn screening: from data to public health policy. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8 (6): 529-34.

**Wilfond BS, Parad RB, Fost N.** Balancing benefits and risks for cystic fibrosis newborn screening: implications for policy decisions. *J Pediatr* 2005; 147 (3 Suppl): S109-S113.

**Wilfond BS, Gollust SE.** Policy issues for expanding newborn screening programs: the cystic fibrosis newborn screening experience in the United States. *J Pediatr* 2005; 146 (5): 668-74.

**Wilfond BS.** Screening policy for cystic fibrosis: the role of evidence. *Hastings Cent Rep* 1995; 25 (3 Suppl): S21-S23.

**Wilfond BS, Farrell PM, Laxova A, Mischler E.** Severe hemolytic anemia associated with vitamin E deficiency in infants with cystic fibrosis. Implications for neonatal screening. *Clin Pediatr* 1994; 33 (1): 2-7.

**World Health Organisation (WHO).** The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. [http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN\\_WB\\_04\\_02\\_report.pdf](http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN_WB_04_02_report.pdf), Zugriff am 02.09.2008.

**Wunderlich P, Stopsack M, Paul KD, Rosen-Wolff A.** Mukoviszidose-Screening bei Neugeborenen im Regierungsbezirk Dresden. Ergebnisse vom 1.6.1996 bis zum 31.3.2000. [Mucoviscidosis screening of newborn infants in the Dresden district. Results from 1 June 1996 to 31 March 2000]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000; 125 (45): 1356-60.

**Young SS, Kharrazi M, Pearl M, Cunningham G.** Cystic fibrosis screening in newborns: results from existing programs. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7 (6): 427-33.

**Young SS, Kharrazi M, Pearl M, Cunningham G.** Cystic fibrosis screening in newborns: results from existing programs (Brief record). *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7 (6): 427-33.

# Beschlussentwurf



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)**

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ folgenden Beschluss zu seinen Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien) in der Fassung vom 26. April 1976 (Beilage Nr. 28 zum BAnz. Nr. 214 vom 11. November 1976), zuletzt geändert am 16. Dezember 2010 (BAnz. 2011, S. 1013 vom 11.03.2011), gefasst:

I. Nach Anlage 2 wird folgende Anlage 2a eingefügt:

„Anlage 2a: Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)

### **I. Allgemeine Bestimmungen**

§ 1 Allgemeines

§ 2 Geltungsbereich

§ 3 Anspruchsberechtigung

§ 4 Aufklärung und Einwilligung

§ 5 Untersuchungsmethode

### **II. Verfahren**

§ 6 Grundsätze des Screening-Verfahrens

§ 7 Durchführungsverantwortung

§ 8 Probenentnahme und Probenbearbeitung

§ 9 Befundübermittlung

### **III. Genehmigung und Qualitätssicherung für Laborleistungen**

§ 10 Genehmigung für Laborleistungen

§ 11 Anforderungen an die Labore

§ 12 Qualitätssicherung

§ 13 Dokumentation

§ 14 Evaluation

## **I. Allgemeine Bestimmungen**

### **§ 1 Allgemeines**

Das nach dieser Richtlinie durchzuführende Screening dient der Früherkennung der Mukoviszidose bei Neugeborenen. Durch das Screening soll eine unverzügliche Therapieeinleitung im Krankheitsfall ermöglicht werden. Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt im Regelfall zum selben Zeitpunkt und aus derselben Blutprobe wie das erweiterte Neugeborenen-Screening. Das Screening auf Mukoviszidose unterliegt den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG).

### **§ 2 Geltungsbereich**

Die Richtlinie gilt auf Grundlage von § 26 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) für alle zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung durchgeführten Neugeborenen-Screenings, unabhängig davon, welcher Leistungserbringer sie einleitet oder erbringt.

### **§ 3 Anspruchsberechtigung**

Neugeborene haben Anspruch auf Teilnahme am Screening auf Mukoviszidose entsprechend dieser Richtlinie.

### **§ 4 Aufklärung und Einwilligung**

(1) Das Screening auf Mukoviszidose wird dreistufig als serielle Kombination von zwei biochemischen Tests auf immunreaktives Trypsin (IRT) und Pankreatitis-assoziiertes Protein (PAP) und einer DNA-Mutationsanalyse durchgeführt. Die Personensorgeberechtigten (z.B. Eltern) des Neugeborenen sind vor der Durchführung des Screenings eingehend und mit Unterstützung eines Informationsblattes, entsprechend Anlage 2b durch die verantwortliche Ärztin oder den verantwortlichen Arzt, gemäß Gendiagnostikgesetz Abschnitt 2 § 7, aufzuklären.

(2) Wird die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger geleitet, sind die Eltern darüber zu informieren, dass ihr Kind Anspruch auf ein Mukoviszidose-Screening hat. Die Aufklärung und Untersuchung kann nur von einer Ärztin oder einem Arzt bis zu einem Alter des Kindes von vier Wochen (z. B. U2) gemäß § 7 vorgenommen werden.

(3) Die Aufklärung umfasst insbesondere Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung. Da das Screening auf Mukoviszidose eine DNA-Mutationsanalyse beinhalten kann, ist im Zuge der Aufklärung mitzuteilen, dass Informationen über eine mögliche Anlageträgerschaft im Rahmen des Screenings nicht mitgeteilt werden.

(4) Nach der Aufklärung ist eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen. Die Einwilligung umfasst alle Bestandteile der Untersuchung und den Umfang der mit der Filterpapierkarte weiterzugebenden personenbezogenen Daten. Die Einwilligung zum bzw. die Ablehnung des Screenings hat gegenüber der Person zu erfolgen, die die Aufklärung nach Absatz 1 oder 2 durchgeführt hat und ist mit der Unterschrift zumindest eines Personensorgeberechtigten zu dokumentieren. Die Eltern erklären mit ihrer Einwilligung zum Screening, dass die auf der Filterpapierkarte einzutragenden personenbezogenen Daten an die Labore übermittelt werden dürfen. Als Nachweis der vorliegenden Einwilligung gegenüber dem durchführenden Labor gilt auch das Ankreuzen des entsprechenden Feldes auf der Filterpapierkarte. Die Einwilligung kann jederzeit schriftlich oder mündlich, mit Wirkung für die Zukunft gegenüber der aufklärenden Ärztin oder des aufklärenden Arztes widerrufen werden.

## § 5 Untersuchungsmethode

(1) Das Screening auf Mukoviszidose ist ein dreistufiges Verfahren, das im Regelfall aus derselben Blutprobe wie das erweiterte Neugeborenen-Screening erfolgt. In den ersten beiden Stufen erfolgt das Screening mittels konventionellen Laboruntersuchungsverfahren und in der dritten Stufe mittels einer molekulargenetischen Untersuchung auf Mutationen (DNA-Mutationsanalyse), die mit einem frühen und schweren Erkrankungsverlauf einhergehen.

(2) Die erste biochemische Untersuchung wird auf IRT durchgeführt. Die Probe gilt als positiv, wenn der Wert  $\geq$  der 99,0. Perzentile der für das durchführende Labor anzunehmenden Populationswerte liegt. Ist der IRT-Test positiv, wird aus der vorliegenden Probe ein PAP-Test durchgeführt. Liegt dieser  $\geq 1,6 \mu\text{g/l}$ , erfolgt die dritte Stufe, eine genetische Untersuchung auf Mutationen gemäß Anlage 4a. Die zweite und dritte Stufe werden nicht durchgeführt wenn der IRT  $\geq 99,9$ . Perzentile liegt, da bei so deutlich erhöhten Werten das Screening schon allein durch diesen Wert als positiv gilt.

(3) Das Screening auf Mukoviszidose gilt als positiv, wenn einer der nachfolgenden Befunde vorliegt: IRT  $\geq 99,9$ . Perzentile oder mindestens eine Mutation des Cystic Fibrosis Transmembran Regulator-Gens (CFTR-Gens). In allen anderen Konstellationen gilt das Screening als negativ.

## II. Verfahren

### § 6 Grundsätze des Screening-Verfahrens

Ergibt das Screening einen positiven Befund, ist der Einsender zeitnah, spätestens innerhalb von 14 Kalendertagen über das Ergebnis zu informieren, um eine Abklärung in der Regel durch einen Schweißtest (gegebenenfalls alternative Konfirmationsdiagnostik) und bei Bestätigung die anschließende Therapieeinleitung zu ermöglichen.

### § 7 Durchführungsverantwortung

(1) Die Ärztin oder der Arzt, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat, ist für die Durchführung des Screenings verantwortlich. Die Ärztin oder der Arzt (im Folgenden „Einsender“ genannt) hat das Labor mit der Analyse der zugesandten Proben zu beauftragen.

(2) Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet, muss diese/dieser die Eltern über den Anspruch ihres Kindes auf ein Mukoviszidose-Screening informieren.

(3) Die oder der die U2 und/oder U3-Früherkennungsuntersuchung durchführende Ärztin oder durchführende Arzt hat sich zu vergewissern, dass das Screening auf Mukoviszidose dokumentiert wurde. Sofern bis zu einem Alter des Kindes von vier Lebenswochen noch keine ärztliche Aufklärung über ein Screening auf Mukoviszidose erfolgt ist, muss die Ärztin oder der Arzt, die Eltern aufklären und gegebenenfalls das Screening auf Mukoviszidose veranlassen. Durch die Probenübermittlung an eine oder einen nach § 10 berechnigte/berechnigten Laborärztin/Laborarzt, wird dieser/diesem die Verantwortung für die Laboruntersuchungen nach § 5 Absatz 3 und die Befundübermittlungen nach § 9 übertragen.

(4) Die Dokumentation der Durchführung erfolgt im Gelben Heft gemäß Anlage X der Kinder-Richtlinien.

## § 8 Probenentnahme und Probenbearbeitung

(1) Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt in der Regel aus derselben Blutprobe, die auch für das erweiterte Neugeborenen-Screening entnommen wurde. Die Probenentnahme und –bearbeitung erfolgt gemäß § 9 Anlage 2 der Kinder-Richtlinien.

(2) Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet und ausnahmsweise das erweiterte Neugeborenen-Screening ohne ärztliche Aufklärung durchgeführt, muss für das Mukoviszidose-Screening eine zweite Blutprobe abgenommen werden. Das Mukoviszidose-Screening kann in den ersten vier Lebenswochen des Kindes nachgeholt werden.

(3) Wie bei dem erweiterten Neugeborenen-Screening muss bei Abnahme bei reifen Neugeborenen vor der 36. Lebensstunde ein Zweitscreening nach der 36. Lebensstunde durchgeführt werden. Bei sehr unreifen Neugeborenen (Geburt vor vollendeten 32 Schwangerschaftswochen) muss außer dem Erstscreening ein abschließendes Zweitscreening in einem korrigierten Alter von 32 Schwangerschaftswochen erfolgen.

(4) Erfolgt das Screening auf Mukoviszidose gemeinsam mit dem erweiterten Neugeborenen-Screening aus einer Blutprobe gilt gemäß § 11 Absatz 3 Anlage 2 der Kinder-Richtlinien (Verbot des Probensplittings).

## § 9 Befundübermittlung

(1) Das Labor teilt dem Einsender Befunde als positives oder negatives Ergebnis mit. Einzelheiten zum Ergebnis der DNA-Mutationsanalyse werden im Rahmen des Screenings nicht mitgeteilt. Ein positiver Screeningbefund gemäß § 5 wird vom Einsender den Personensorgeberechtigten mitgeteilt. Der Einsender informiert die Personensorgeberechtigten des Kindes über die Notwendigkeit, eine auf die Diagnose und Behandlung der Mukoviszidose spezialisierte Einrichtung zur Vornahme einer Konfirmationsdiagnostik zu kontaktieren. Dazu soll der Einsender Mukoviszidose spezialisierte Einrichtungen in erreichbarer Nähe benennen.

(2) Liegen ein auffälliger Schweißtest (Chloridbestimmung mittels Pilocarpin-Iontophorese) oder eine andere auffällige Konfirmationsdiagnostik vor, hat das Labor Einzelheiten zur DNA-Mutationsanalyse des Screenings an die Ärztin oder den Arzt weiterzugeben, sofern die Personensorgeberechtigten vorher schriftlich in die Weitergabe der Ergebnisse eingewilligt haben.

(3) Das Datum der Screening-Befundübermittlung und der Informationsempfänger sind zu dokumentieren.

(4) Negative Screeningbefunde werden dem Einsender schriftlich mitgeteilt. Die Personensorgeberechtigten werden bei Vorliegen eines negativen Screeningbefundes nur auf ihren ausdrücklichen Wunsch vom Einsender informiert.

## **III. Genehmigung und Qualitätssicherung für Laborleistungen**

### § 10 Genehmigung für Laborleistungen

(1) Laborleistungen für das Screening auf Mukoviszidose dürfen nur erbracht und abgerechnet werden, wenn eine Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung gemäß § 11 der Anlage 2 der Kinder-Richtlinien vorliegt.

(2) Die Genehmigung ist unter der Auflage zu erteilen, dass die Laborleistungen nach dieser Richtlinie in einem Labor erbracht werden, das die Voraussetzungen des § 11 erfüllt und die Ärztin oder der Arzt den Verpflichtungen zur Qualitätssicherung nach § 12 nachkommt.

(3) Die Genehmigung ist zu versagen, wenn trotz Vorliegens der in Absatz 1 Halbsatz 2 geforderter Nachweise erhebliche Zweifel an der qualitätsgesicherten Erbringung der Laborleistungen bestehen. Die Zweifel können sich insbesondere daraus ergeben, dass die Verpflichtungen zur Qualitätssicherung nach § 12 in erheblichem Umfang verletzt wurden oder die Laborleistungen aus derselben Blutprobe an verschiedenen Standorten erbracht werden sollen (Verbot des Probensplittings) und dadurch eine qualitätsgesicherte und zeitgerechte Erbringung der Laborleistungen nicht gewährleistet ist.

(4) Die zuständige Kassenärztliche Vereinigung muss vor der Erteilung der Genehmigung und kann nach der Genehmigung die Labore, nach vorheriger Anmeldung und mit Einverständnis eines das Hausrecht ausübenden Ärztin oder Arztes, begehen und auf das Vorliegen der Genehmigungsvoraussetzungen prüfen.

(5) Die Abrechnungsgenehmigung ist der/dem die Laborleistungen erbringenden Ärztin/Arzt zu entziehen, wenn

- die Genehmigungsvoraussetzungen nach Absatz 1 und 3 nicht mehr vorliegen,
- die Auflagen nach Absatz 2 nicht erfüllt werden oder
- das Einverständnis zur Praxisbegehung versagt wird.

(6) Vor dem Entzug der Genehmigung und vor der Ablehnung des Antrags auf Erteilung einer Abrechnungsgenehmigung ist die Ärztin oder der Arzt im Rahmen eines Kolloquiums anzuhören, und es soll eine angemessene Frist zur Beseitigung der Gründe für den Entzug der Abrechnungsgenehmigung gesetzt werden, die ein halbes Jahr nicht übersteigt. Satz 1 gilt nicht, wenn die Qualitätsmängel so gravierend sind, dass ein sofortiger Genehmigungsentzug geboten ist.

## § 11 Anforderungen an die Labore

Als Anforderung an die Labore gelten die Regelungen des § 13 gemäß Anlage 2 zum Erweiterten Neugeborenen-Screening. Zusätzlich soll das Labor aktuelle Listen mit Mukoviszidose-spezialisierten Einrichtungen vorhalten.

## § 12 Qualitätssicherung

(1) Die eindeutige Zuordnung der Proben und der Ergebnisse ihrer Untersuchung zu dem jeweiligen Neugeborenen ist sicherzustellen.

(2) Die berufsrechtlichen Anforderungen an die persönliche Erbringung von Laborleistungen, insbesondere für die regelmäßige Überprüfung der ordnungsgemäßen Laborgerätewartung und -bedienung durch das Laborpersonal, die persönliche Erreichbarkeit und die persönliche Überprüfung der Plausibilität der erhobenen Laborparameter nach Abschluss des Untersuchungsganges im Labor und § 5 GenDG sind zu beachten. Auf die Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen wird hingewiesen.

(3) Die die Laborleistungen erbringenden Ärztinnen und Ärzte müssen im ersten Quartal jedes Jahres der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung einen Qualitätsbericht über ihre im vorangegangenen Jahr nach dieser Richtlinie erbrachten Leistungen vorlegen. Der Bericht muss Angaben zu der Zahl der untersuchten Proben, der Zeitspanne zwischen Probeneingang und Mitteilung des Screeningbefundes an den Einsender, die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsschritte und die Anzahl und Art der gemäß § 9 mitgeteilten Screeningergebnisse sowie die Anzahl der aufgrund auffälliger Konfirmationsdiagnostik angeforderten und mitgeteilten DNA-Mutationsanalysen enthalten. Für die Leistungen innerhalb eines Labors kann ein gemeinsamer Bericht erstellt werden. Die Kassenärztlichen Vereinigungen stellen diese Berichte den Krankenkassen und dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Verfügung.



## § 13 Dokumentation

(1) Die Laborleistungen sind auf der eingesandten Filterpapierkarte (gemäß dem Mustervordruck nach Anlage 4) zu dokumentieren.

(2) Das Labor muss die Einhaltung der jeweils gültigen Datenschutzbestimmungen gewährleisten.

(3) Restblutproben sind unverzüglich nach Abschluss der Ringversuche zur Qualitätssicherung nach den Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen, spätestens jedoch nach drei Monaten zu vernichten.

## § 14 Evaluation

Spätestens drei Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie soll der zuständige Unterausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses den Erfolg des Screenings auf Mukoviszidose prüfen und erforderliche Änderungen der Bestimmungen empfehlen. Die Evaluation wird auf der Grundlage der nach § 12 Abs. 3 dieser Anlage 2a erhobenen Daten durchgeführt.“

II. Nach Anlage 2a wird folgende Anlage 2b eingefügt:

### Gemeinsamer Bundesausschuss

Information für die Eltern (Personensorgeberechtigte) zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung für die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose

Liebe Eltern,

zeitgleich mit dem erweiterten Neugeborenen-Screening wird Ihnen eine Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose für Ihr Kind angeboten. Ziel dieser Reihenuntersuchung ist die frühzeitige Diagnose von Mukoviszidose, damit möglichst früh mit einer Behandlung begonnen werden kann und so die Lebensqualität und Lebenserwartung bei Kindern mit Mukoviszidose verbessert wird. Die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose unterliegt den besonderen Regelungen des Gendiagnostikgesetzes. Die nachfolgenden Informationen sollen Ihnen helfen, sich auf ein Aufklärungsgespräch mit Ihrer Ärztin bzw. Ihrem Arzt vorzubereiten.

### 1. Was ist Mukoviszidose?

Mukoviszidose (auch Zystische Fibrose, genannt) ist eine erbliche Krankheit, die ungefähr 1 von 3.300 Kindern betrifft. Eine Genveränderung im so genannten CFTR-Gen führt zu einer Störung des Salzaustausches in Drüsenzellen. Dies wiederum ist Ursache für die Bildung von zähflüssigem Schleim in den Atemwegen und anderen Organen, die sich dadurch dauerhaft entzünden. Die Schwere der Krankheitszeichen kann aufgrund unterschiedlicher Genveränderungen variieren. Häufig ist die Funktion der Bauchspeicheldrüse eingeschränkt. Dadurch sind betroffene Kinder oft untergewichtig und wachsen schlecht. Bei schweren Verläufen kann, infolge von wiederholten schweren Lungenentzündungen, die Lungenfunktion erheblich beeinträchtigt werden.

### 2. Wie kann Mukoviszidose behandelt werden?

Zurzeit gibt es keine heilende Therapie bei Mukoviszidose. Allerdings können Krankheitszeichen durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert werden,

so dass die Lebenserwartung kontinuierlich gestiegen ist. Die Behandlung der Mukoviszidose besteht aus Inhalationen und Physiotherapie, einer besonders kalorienreichen Ernährung und Medikamenten. Außerdem ist die Durchführung von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in spezialisierten Mukoviszidose-Einrichtungen sinnvoll, um bereits frühe Veränderungen rechtzeitig behandeln zu können.

### 3. Warum ist eine Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose sinnvoll?

Die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose ermöglicht eine frühe Diagnosestellung. Mit einem frühen Behandlungsbeginn kann die körperliche Entwicklung der betroffenen Kinder verbessert werden. Damit erhöht sich auch die Chance auf ein längeres und gesünderes Leben.

### 4. Wie wird die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose durchgeführt?

Für die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose ist in der Regel keine zusätzliche Blutabnahme notwendig. Die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose erfolgt zur gleichen Zeit und aus derselben Blutprobe, welche für das Erweiterte Neugeborenen-Screening bei Ihrem Kind abgenommen wird. Diese Blutprobe wird auf eine Filterpapierkarte getropft und an ein Labor geschickt.

Dort wird zuerst das Enzym immunreaktives Trypsin (IRT) bestimmt. Bei einem erhöhten Wert erfolgt aus derselben Blutprobe eine zweite Untersuchung auf ein anderes Enzym, das Pankreatitis-assoziierte Protein (PAP). Sollte das zweite Testergebnis ebenfalls erhöht sein, wird mit einem DNA-Test (Erbgutuntersuchung) nach den häufigsten Genveränderungen, die bei Mukoviszidose auftreten, gesucht. Wenn eine oder zwei Genveränderungen gefunden werden, ist die Reihenuntersuchung positiv.

Sollte bereits der erste Test (IRT) sehr hoch sein, ist die Reihenuntersuchung allein dadurch positiv und es werden die anderen Tests nicht mehr durchgeführt. Die Kombination der Testschritte führt zu einer größtmöglichen Genauigkeit und Sicherheit der Ergebnisse. Sehr selten kann es trotzdem vorkommen, dass ein Kind an Mukoviszidose erkrankt ist und in dieser Früherkennung nicht auffällt.

Entsprechend der gesetzlichen Vorgaben im Gendiagnostikgesetz ist vor der Durchführung der Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose die Aufklärung durch eine Ärztin oder einen Arzt zwingend erforderlich. Wird die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger geleitet, kann die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose bei Ihrem Kind bis zum Alter von 4 Lebenswochen bei einer Ärztin oder einem Arzt, (beispielsweise bei der U2) nachgeholt werden. Hierzu ist dann die Entnahme einer weiteren Blutprobe notwendig.

Die Blutprobe Ihres Kindes wird nach der Untersuchung vernichtet.

### 5. Wie werden Sie über das Reihenuntersuchungsergebnis informiert und was folgt danach?

Das Labor teilt dem Einsender (Ärztin/Arzt) der Blutprobe innerhalb von 14 Tagen mit, ob das Reihenuntersuchungsergebnis positiv oder negativ ist. Über ein negatives Reihenuntersuchungsergebnis werden Sie nur auf Ihre ausdrückliche Nachfrage informiert. Bei einem positiven Reihenuntersuchungsergebnis wird sich der Einsender mit Ihnen in Verbindung setzen und Sie an ein spezialisiertes Mukoviszidose-Zentrum überweisen. Dort wird zunächst eine Bestätigungsuntersuchung, zum Beispiel ein sogenannter Schweißtest durchgeführt und alles Weitere mit Ihnen besprochen.

Ein positives Reihenuntersuchungsergebnis bedeutet noch nicht, dass Ihr Kind Mukoviszidose hat. Nur 1 von 5 Kindern mit einem positiven Reihenuntersuchungsergebnis hat tatsächlich Mukoviszidose. Zur weiteren Abklärung eines positiven Reihenuntersuchungsergebnisses wird eine Bestätigungsuntersuchung, zum Beispiel der

Schweißtest durchgeführt. Dieser ist ungefährlich und schmerzfrei und belastet Ihr Kind nicht. Das Ergebnis des Schweißtests wird Ihnen unmittelbar nach der Untersuchung mitgeteilt. Möglicherweise sind weitere Untersuchungen erforderlich.

6. Was kann durch den genetischen Test herausgefunden werden und wie wird mit diesen Informationen umgegangen?

Ein DNA-Test (Erbgutuntersuchung) wird nur dann durchgeführt, wenn die Ergebnisse der ersten beiden Teststufen erhöht sind. Die Mukoviszidose-spezifische DNA-Untersuchung wird daher nur bei 1 von 800 reihenuntersuchten Kindern gemacht. Bei den meisten Kindern wird kein DNA-Test durchgeführt. Durch diesen DNA-Test werden bei 1 von 5 getesteten Kindern Veränderungen in der DNA festgestellt. Liegen Mukoviszidose-spezifische Veränderungen vor, bedeutet dies noch nicht, dass Ihr Kind Mukoviszidose hat. Es kann sein, dass lediglich eine sogenannte Anlageträgerschaft vorliegt, die nicht zu einer Erkrankung führt, deshalb wird eine Anlageträgerschaft nicht mitgeteilt. Wenn die Bestätigungsuntersuchung auffällig ist, kann Ihre Ärztin oder Ihr Arzt zur Behandlung Ihres Kindes und mit Ihrer Zustimmung beim Labor das Ergebnis der DNA-Untersuchung abfragen.

Bei einem positiven Reihenuntersuchungsergebnis wird Ihnen eine genetische Beratung angeboten, damit Sie sich ausführlich über die Bedeutung dieses Ergebnisses informieren können.

7. Sie entscheiden für Ihr Kind!

Die Teilnahme an der Mukoviszidose-Reihenuntersuchung ist freiwillig. Die Kosten der Untersuchung werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Die Ergebnisse der Untersuchung unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und dürfen nicht ohne Ihre Einwilligung an Dritte weitergegeben werden. Das durchführende Labor übermittelt die Ergebnisse direkt der verantwortlichen Person, die beauftragt ist, Sie bei einem positiven Befund zu kontaktieren. Sie haben das Recht Ihr Einverständnis zur Mukoviszidose-Reihenuntersuchung jederzeit zu widerrufen.

Eine Entscheidung für oder gegen eine Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose sollte auf der Basis fundierter Informationen getroffen werden. Sie haben immer die Möglichkeit, Ihre Fragen mit Ärztinnen oder Ärzten zu besprechen.

Ihr Einverständnis umfasst nur die Durchführung der Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose sowie die Weitergabe der hierfür erforderlichen personenbezogenen Daten.

Wir sind mit der Durchführung der Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose und der Übermittlung der hierfür erforderlichen Angaben einverstanden:

Datum, Unterschrift mindestens eines/einer Personensorgeberechtigten

Datum, Unterschrift aufklärende Person

Bewertung GEKO einfügen
-------------------------

III. In Nummer 1 lit. a) der Anlage 4 wird nach der Angabe

„Nachweis über die Einwilligung der Personensorgeberechtigten“ folgende Angabe eingefügt:

„- für das Screening gemäß Anlage 2 (erweitertes Neugeborenen Screening)

- für das Screening gemäß Anlage 2a (Screening auf Mukoviszidose)“

IV. Nach Anlage 4 wird folgende Anlage 4a eingefügt:

”

	<b>Mutationen</b>
1.	F508del
2.	N1303K
3.	R553X
4.	G542X
5.	G551D
6.	R347P
7.	3849-10kb C>T
8.	1717-1G>A
9.	CFTRdele2,3
10.	W1282X
11.	2789+5G>A
12.	2183AA>G
13.	R1162X
14.	M1101K
15.	2143delT
16.	2184delA
17.	3272-26A>G
18.	delI507
19.	G85E
20.	621+1G>T
21.	3659delC
22.	R334W
23.	1677delTA
24.	1078delT
25.	E92X
26.	3905insT

27.	E60X
28.	I336K
29.	2184insA
30.	A455E
31.	Y1092X

”

V. Die Änderung der Richtlinien tritt am Tage nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)**

Vom TT. Monat JJJJ

### Inhalt

<b>1</b>	<b>Rechtsgrundlagen.....</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Hintergrund .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2</b>	<b>Nutzenbewertung.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Darstellung der Ergebnisse der Fachberatung Medizin des G-BA .....</b>	<b>3</b>
<b>2.3</b>	<b>Medizinische Notwendigkeit.....</b>	<b>5</b>
<b>2.3.1</b>	<b>Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 4 SGB V, ob genügend Ärztinnen und Ärzte und Einrichtungen vorhanden sind, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eingehend zu diagnostizieren und zu behandeln .....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Wirtschaftlichkeit .....</b>	<b>6</b>
<b>4</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>6</b>
<b>5</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung.....</b>	<b>6</b>
<b>6</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>7</b>
<b>7</b>	<b>Empfehlung für die Einführung eines Screening auf Mukoviszidose.....</b>	<b>8</b>
<b>8</b>	<b>Fazit – Zusammenfassende Bewertung.....</b>	<b>13</b>

## **1 Rechtsgrundlagen**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V i.V.m § 25 Abs. 3 und § 26 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Untersuchung zur Früherkennung von Krankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Der G-BA überprüft derzeit auf Antrag des IKK-Bundesverbandes vom 01.02.2005, gemäß § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V i.V. mit § 25 Abs. 3 SGB V und § 26 SGB V, die Inhalte der Kinder-Richtlinien. Die Veröffentlichung des Beratungsthemas erfolgte am 9. April 2005 im Bundesanzeiger. Das Teilberatungsthema ‚Screening auf Zystische Fibrose (Mukoviszidose)‘ wurde separat am 13.03.2008 im Bundesanzeiger veröffentlicht und ein erstes Stellungnahmeverfahren dazu eingeleitet.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit eines Screenings auf Mukoviszidose berücksichtigt die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Stellungnahmen einschließlich der dort benannten Literatur und die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden. Bei Beschlüssen des G-BA, die eine genetische Reihenuntersuchung regeln, ist gemäß § 16 Absatz 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG) die Stellungnahme der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) in die Entscheidung einzubeziehen.

Entscheidungen des G-BA erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA. Die Verfahrensordnung legt u.a. den Ablauf der Beratungen für eine sektorenübergreifende Methodenbewertung fest, beschreibt die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sieht als Basis für die Entscheidungen des G-BA eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

## **2 Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Hintergrund**

Mukoviszidose (Zystische Fibrose) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Abhängig von den verschiedenen Mutationsgruppen kann es schwere und mildere Verläufe geben. In Folge eines Proteindefekts entstehen zähflüssige Sekrete, die insbesondere in der Lunge, im Darm, in der Leber und im Pankreas zu schweren Funktionsstörungen führen können. Das Ausmaß der pulmonalen Erkrankung ist der kritische Faktor, der die Lebenserwartung und Lebensqualität bestimmt. Die Einschränkung der Lungenfunktion ist die häufigste Todesursache.

Eine kausale (heilende) Therapie gibt es derzeit für Mukoviszidose nicht. Allerdings können Symptome durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert, d.h. wirksam behandelt werden, so dass die Lebenserwartung kontinuierlich gestiegen ist. Während bis Mitte des 20. Jahrhunderts die meisten Erkrankten bereits im Säuglings- oder frühen Kindesalter starben, liegt der Median der Überlebenschance derzeit bei etwa 40 Jahren (Wissenschaftlicher Beirat „Qualitätssicherung Mukoviszidose“, 2010). Wesentliche Elemente der Therapie sind die Vermeidung und Therapie häufiger Atemwegsinfektionen, die ausreichende Zufuhr von Energie, Verdauungsenzymen und Vitaminen sowie sekretmobilisierende Maßnahmen (Ausscheiden des Schleims mit Hilfe von Krankengymnastik und Inhalationstherapie).

Ziel eines Screenings auf Mukoviszidose ist eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts, damit möglichst früh mit einer Therapie begonnen werden kann und so die Lebensqualität und ggf. die Überlebenswahrscheinlichkeit der Kinder mit Mukoviszidose verbessert wird. Erste Hinweise deuten darauf hin, dass der Ernährungszustand ein prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben ist. Für ein Screening auf Mukoviszidose werden unterschiedliche Tests und Testkombinationen verwendet. In fast allen Screeningprogrammen wird bei allen Neugeborenen Immunreaktives Trypsin (IRT) bestimmt. IRT ist ein indirekter Marker für die Schädigung des Pankreas, die bei den meisten Neugeborenen mit Mukoviszidose vorliegt. Allerdings wird dem IRT ein geringer positiver prädiktiver Wert zugeschrieben, da der Test bzgl. Mukoviszidose nicht sehr trennscharf ist. Dies hat zur Folge, dass viele falsch-positive Befunde entstehen und durch einen Bestätigungstest abgeklärt werden müssen. Als Bestätigungstest/Goldstandard wird allgemein der sog. Schweißtest angesehen. Es handelt sich um die Chloridbestimmung im Schweiß. In den abklärungsbedürftigen Fällen bei denen ein Schweißtest kein eindeutiges Ergebnis liefert, sind andere Methoden als alternative Konfirmationsdiagnostik möglich.

Da ein Bestätigungstest aufwändig und die Wartezeit für die Eltern belastend ist, streben Screeningprogramme an, möglichst wenig Säuglinge einem Bestätigungstest zuzuführen.

Um die Anzahl der im Screening falsch-positiven Befunde und damit auch die Anzahl der unnötigen Bestätigungstests zu reduzieren, wird IRT in vielen Screeningprogrammen (bei positivem Ergebnis) durch einen zweiten Test ergänzt. Diese zweite Untersuchung ist häufig eine DNA-Analyse. Allerdings entsteht bei der Anwendung einer DNA-Analyse das Problem, dass auch gesunde Mutationsträger (Carrier) identifiziert werden.  $\Delta F508$  ist die Mutation, die für die meisten Mukoviszidose-Fälle verantwortlich ist. Welche Mutationen außer  $\Delta F508$  durch die DNA-Analyse noch erfasst werden, variiert von Programm zu Programm und ist Gegenstand zahlreicher Studien.

Das Pankreatitis-assoziierte Protein (PAP) wird in einem weiteren Suchtest analysiert. PAP ist ebenfalls nicht spezifisch für Mukoviszidose, aber regelmäßig bei Mukoviszidose erhöht und kann in Kombination mit IRT anstelle von DNA-Mutationsanalysen eingesetzt werden. Hierdurch soll das Problem der Carrier-Detektion reduziert werden, zudem sollen durch die Bestimmung von PAP Kosten gespart werden im Vergleich zur DNA-Analyse. Eine IRT-PAP-Screeningstrategie hat aber den Nachteil, dass die Anzahl der erforderlichen Schweißtests deutlich höher ist als bei einer Screening-Strategie mit IRT und -DNA. Nur in den Niederlanden wird die IRT-PAP-Screening-Strategie bereits außerhalb von Studien angewendet – allerdings in Verbindung mit einer DNA-Analyse (Sequenzierung) und mit einem Failsafe-Verfahren um so eine möglichst optimale Sensitivität und Spezifität des Screeningprogramms zu erreichen.

## **2.2 Nutzenbewertung**

### **2.2.1 Darstellung der Ergebnisse der Fachberatung Medizin des G-BA**

Grundlage der Nutzenbewertung ist der Bericht der Fachberatung Medizin des G-BA zum Neugeborenen-Screening Mukoviszidose (siehe Anhang). Dieser Bericht ist ein systematisches Review der wissenschaftlichen Literatur zu folgenden Fragestellungen:

1. Haben Kinder, deren Mukoviszidose im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings in den ersten Wochen nach der Geburt diagnostiziert wurde, Vorteile im Hinblick auf ihre körperliche und geistige Entwicklung, ihren Gesundheitszustand und ihre Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu Kindern, deren Mukoviszidose aufgrund von klinischen Symptomen außerhalb eines Neugeborenen-Screenings diagnostiziert wurde?
2. Wie gut ist die diagnostische Genauigkeit unterschiedlicher Screeningtest-Kombinationen im Vergleich?



Ergänzend zu diesen Fragestellungen wurden die Auswirkungen des Ernährungszustandes als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens und der potentielle Schaden des CF-Screenings (*engl.* Cystic fibrosis) bewertet. Außerdem erfolgte eine Modellierung der diagnostischen und finanziellen Auswirkungen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose.

Die 7 maßgeblichen Studien zur 1. Fragestellung gliederten sich in 2 Studien der Evidenzstufe I und eine Studie der Stufe II und 4 Studien der Evidenzstufe III, mit einer Beobachtungsdauer von max. 16 Jahren. Die Evidenzlage für eine Nutzenbewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose ist trotz des Vorliegens randomisiert-kontrollierter Screeningstudien mit einer Beobachtungszeit von max. 16 Jahren nicht befriedigend. Die Validität der Wisconsin-Studie, obwohl in Aufbau, Größe und Nachbeobachtungszeit die Studie mit der höchsten Validität zur Beantwortung dieser Frage, war durch die ungleiche Verteilung der Genotypen mit schlechter Prognose in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Auch die sechs anderen kontrollierten Studien wiesen z.T. erhebliche Mängel und damit nur eine eingeschränkte Validität auf. Bezogen auf patientenrelevante Endpunkte ergab die Auswertung der Studien die folgenden Ergebnisse:

- Es kann keine belastbare Aussage darüber abgeleitet werden, ob ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose die Mortalität beeinflusst.
- In vier der fünf Studien, die die körperliche Entwicklung untersuchten, zeigten sich Vorteile in der körperlichen Entwicklung, allerdings waren die Endpunkte nicht einheitlich definiert und zum Teil war die klinische Relevanz unklar. Der Unterschied in den Variablen der körperlichen Entwicklung zu Gunsten der Screeninggruppe, kann als Hinweis auf einen Nutzen des Screenings gewertet werden.
- Bezogen auf die Lungenfunktion lässt sich keine abschließende Aussage darüber machen, ob ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose einen positiven Effekt hat.

Für die Bewertung des Ernährungszustands als prognostischen Faktor des Langzeitüberlebens standen Daten aus Registern, Querschnittsstudien und Kohortenstudien (überwiegend retrospektiv) zur Verfügung. Die Auswertung der Studien ergibt einen Hinweis für eine reduzierte Mortalität durch Screening. Hierbei handelt es sich allerdings um eine indirekte Verknüpfung von Studienergebnissen. Ein kausaler Nachweis lässt sich auf der Basis der vorhandenen Evidenz nicht zeigen.

Aussagen zum Schadenspotential des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose machten nur wenige Publikationen. In 3 Publikationen fanden sich lediglich in der Diskussion unspezifische Verweise darauf, dass durch das Screening milde bzw. asymptomatische Formen der Mukoviszidose identifiziert werden könnten und ggf. daraus eine Übertherapie resultieren könnte. Die Arbeitsgruppe der Wisconsin-Studie beschäftigte sich in mehreren Publikationen mit dem Gruppenunterschied bei den *P. aeruginosa*-Infektionen zu Gunsten der gescreenten CF-Kinder. Hieraus wurde die Forderung abgeleitet, effektive Hygienestandards einzuführen, um eine Übertragung von *P. aeruginosa* auf bisher nicht infizierte Kinder aus dem Screeningprogramm zu vermeiden. Dieses Risiko wurde in zwei anderen Publikationen aufgegriffen, dort wurde aber kein erhöhtes Infektionsrisiko für gescreente CF-Kinder berichtet. Ebenfalls aus der Wisconsin-Studie resultierten zwei Publikationen, die sich mit psychosozialen Aspekten des Screenings sowie der Auswirkungen falsch-positiver IRT-Tests beschäftigten. Die Zeitspanne der Unsicherheit zwischen (falsch-)positivem IRT-Test und dem Schweißtest wurde mit 3 Tagen angegeben, die für die Eltern mit großer Besorgnis verbunden ist, aber auch mit der Gewissheit, die Krankheit vermeintlich rechtzeitig entdeckt zu haben. Anhand der in dem Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose ausgewerteten Studien gab es keine

eindeutigen Belege für einen Schaden eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose. Allerdings ließen sich Ansatzpunkte finden, die bei der Implementation eines Screeningprogramms zu beachten sind.

Bezüglich der diagnostischen Tests auf Mukoviszidose im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings kommt der Bericht zu folgenden Ergebnissen (Fragestellung 2.): IRT alleine erwies sich in den Studien als nicht ausreichend sensitiv, zudem führte die hohe Zahl falsch-positiver Befunde zu einer hohen Anzahl erforderlicher Schweißtests. Die Kombination mit einem weiteren Test (zweiter IRT, DNA-Mutationsanalyse) erhöhte die Sensitivität und den positiven prädiktiven Wert deutlich. Je nach Ausgestaltung der nachfolgenden Tests (zweite Screeningstufe, failsafe-Verfahren) konnte die Zahl der erforderlichen konfirmatorischen Schweißtests reduziert bzw. die Balance zwischen Sensitivität und konfirmatorischen Untersuchungen optimiert werden.

Da nach Fertigstellung des Berichts mehrere Studien zu IRT-PAP-Screeningstrategien publiziert wurden, erfolgte Ende 2012 eine Update-Recherche. Die Synopse zu IRT-PAP-Strategien enthält Erkenntnisse aus 5 Studien in vier Ländern. Die Screeningstrategien waren heterogen aufgebaut und daher schwer zu vergleichen. Die Studien zeigten, dass eine Screeningstrategie mit IRT-PAP im Vergleich zu IRT-DNA den Vorteil hat, dass keine heterozygoten Mutationsträger im Screening entdeckt werden. Allerdings erhöht sich durch eine IRT-PAP-Strategie die Anzahl der falsch-positiven Befunde und die Anzahl der durchzuführenden Bestätigungstests deutlich.

## **2.3 Medizinische Notwendigkeit**

Bei Mukoviszidose kann eine zuverlässige Diagnose nur anhand der Symptome aufgrund der großen Variationsbreite in der Ausprägung der Symptomatik problematisch sein. Mit einem Mukoviszidose-Screening bei Neugeborenen sollen Kinder mit Mukoviszidose früher identifiziert werden, die aufgrund der klinischen Symptome ansonsten erst später diagnostiziert würden. Hierdurch soll eine im Durchschnitt früher einsetzende Therapie erreicht werden. Ein Mekoniumileus – und mögliche Todesfälle in Folge eines Mekoniumileus – können durch ein Neugeborenen-Screening allerdings nicht verhindert werden.

Nach derzeitiger Evidenzlage kann ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen. Aus einer indirekten Verknüpfung von Studienergebnissen gibt es einen Hinweis, dass der Ernährungszustand ein prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben ist. Eine direkte Evidenz für die Senkung der Mortalität und die Verbesserung der Lungenfunktion durch ein Mukoviszidose-Screening gibt es allerdings nicht.

Die in dem Bericht ausgewerteten Studien ergeben keine eindeutigen Belege für einen Schaden des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose. Das Schadenspotential des Screenings, beispielsweise durch falsch-positive Befunde, Identifikation von milden Verlaufsformen oder Carrier, kann durch die Ausgestaltung des Screeningprogramms minimiert werden. Ein Schaden durch eine frühere Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei gescreenten Kindern gegenüber nicht gescreenten Kindern wurde vor 20 Jahren in einem Einzelfall gezeigt, ist unter den standardisierten hygienischen Bedingungen heute jedoch vermeidbar.

### **2.3.1 Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 4 SGB V, ob genügend Ärztinnen und Ärzte und Einrichtungen vorhanden sind, um die**

## **aufgefundenen Verdachtsfälle eingehend zu diagnostizieren und zu behandeln**

Es wird davon ausgegangen, dass analog zum Erweiterten Neugeborenen-Screening genügend auf Mukoviszidose spezialisierte Einrichtungen zur Verfügung stehen um positive Screeningbefunde abzuklären und ggf. zu behandeln. Eine Liste mit solchen spezialisierten Einrichtungen kann zum Beispiel auf <http://muko.info/forschung/public-reporting.html> abgerufen werden.

### **3 Wirtschaftlichkeit**

Der Bericht der Fachberatung Medizin umfasst auch eine Modellierung der diagnostischen und finanziellen Auswirkungen bei Einführung eines Screenings auf Mukoviszidose in Deutschland. Die Entscheidungsbaumanalyse führt verschiedene Varianten des Screenings, Kosten- und Nutzenparameter sowie Parameter der Erkrankung, ihrer Behandlung und ihrer Konsequenzen zusammen. Die Modellperspektive entspricht (nach Möglichkeit) der Versichertengemeinschaft der GKV. Der Betrachtungshorizont liegt bei 3 Jahren, da eine längere Simulationsdauer mit erheblichen Verzerrungsrisiken verbunden ist.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die simulierten Screening-Strategien einen vergleichbaren diagnostischen Ertrag aufweisen. Die jährlichen Kosten eines Screenings auf Mukoviszidose liegen demnach in Deutschland je nach Screening-Strategie zwischen 1,6 – 2 Mio. EUR, die Screening-Kosten pro entdecktem Fall zwischen 8.800 und 10.900 EUR und pro gescreentem Kind zwischen 2,30 und 3,00 EUR. Aufgrund der Annahme von höheren Behandlungskosten in einer Welt ohne Screening sind alle Screening-Strategien mit deutlichen Einsparungen bei inkrementellen Behandlungskosten verbunden. Im Vergleich zur Welt ohne Screening, ist bei den inkrementellen Gesamtkosten (Screening- und Behandlungskosten) in etwa von einem neutralen Gesamteffekt für alle Strategien auszugehen.

### **4 Würdigung der Stellungnahmen**

[Ergänzung durch GF nach Auswertung der Stellungnahmen]

### **5 Bürokratiekostenermittlung**

Die Bürokratiekostenermittlung gemäß § 91 Abs. 10 SGB V erfolgt nach dem Stellungnahmeverfahren.

**6 Verfahrensablauf**

Gremium	Datum	Beratungsgegenstand
	28.01.2005	Antrag des IKK-BV auf Überarbeitung der Kinder-Richtlinien
UA Prävention	01.02.2005	Einrichtung der AG Kinder und Priorisierung des Beratungsthemas „Inhaltliche Überarbeitung der Kinder-Richtlinien“
TG/AG Kinder	05.09.2007	Beratungsbeginn zum Unterthema „Screening auf Zystische Fibrose“ im Rahmen der Überarbeitung der Kinder-Richtlinien
	13.03.2008	Veröffentlichung des Beratungsthemas ‚Screening auf Zystische Fibrose‘ im Bundesanzeiger
UA Prävention	26.02.2008	Beauftragung der Fachberatung Medizin mit einer systematischen Recherche und Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage zum Nutzen eines Neugeborenen Screenings auf Mukoviszidose
	29.06.2010	Vorlage der ersten Fassung des Berichtes der Fachberatung Medizin zur systematischen Recherche und Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage zum Nutzen eines Neugeborenen Screenings auf Mukoviszidose
UA Methodenbewertung	27.06.2013	Der UA MB stimmt der geplanten Ausgestaltung des Screenings zu und beauftragt die AG Kinder mit der Vorbereitung der Einholung der Stellungnahme der GEKO gemäß GenDG § 16 Abs. 2.
AG Kinder	05.06.2014	Abschluss der Beratungen auf AG-Ebene zum Beratungsthema „Screening auf Zystische Fibrose“
UA MB	26.06.2014	Einleitung Stellungnahmeverfahren nach §§ 91 Abs. 5, 5a SGB V und § 92 Abs. 7d S. 1, 1. Halbsatz SGB V und Kenntnisnahme des geplanten Verfahrens zur Einholung der Stellungnahme der GEKO
	26.06.2014	BAnz Veröffentlichung für die Ermittlung der MP-Hersteller
UA MB Sprecher	TT.MM.2014	Einleitung Stellungnahmeverfahren nach § 92 Abs. 7d S. 1, 2. Halbsatz SGB V
AG Kinder	TT.MM.2014	Einholung Stellungnahme GEKO gemäß GenDG § 16 Abs. 2
UA MB	TT.MM.JJJJ	Abschließende Beratungen
Plenum G-BA	TT.MM.JJJJ	Beschlussfassung
	TT.MM.JJJJ	Prüfung des Beschlusses durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V
	TT.MM.JJJJ	Veröffentlichung im Bundesanzeiger

## 7 Empfehlung für die Einführung eines Screening auf Mukoviszidose

Nach umfassender Abwägung und unter Einbeziehung der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse, wird ein dreistufiges Screening auf Mukoviszidose für Neugeborene empfohlen. Das Screening auf Mukoviszidose unterliegt den Regelungen des GenDG. Die Teilnahme am Screening ist freiwillig. Die Eltern (Personensorgeberechtigten) werden mit Unterstützung eines Informationsblattes (siehe Anlage X) über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung aufgeklärt. Gemäß § 9 Abs. 1 Satz 1 GenDG hat die Aufklärung durch eine verantwortliche Ärztin oder einen verantwortlichen Arzt zu erfolgen.

Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt zum selben Zeitpunkt und aus derselben Blutprobe wie das erweiterte Neugeborenen-Screening. Das stellt den Regelfall dar, da hier die Aufklärung gemäß § 9 Abs. 1 Satz 1 GenDG durch eine Ärztin oder einen Arzt erfolgt und die Eltern in dieses Vorgehen eingewilligt haben. Die Blutprobe wird in dem Labor untersucht, das auch das erweiterte Neugeborenen-Screening durchführt. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet und ausnahmsweise das erweiterte Neugeborenen-Screening ohne ärztliche Aufklärung durchgeführt, muss für das Mukoviszidose-Screening eine zweite Blutprobe abgenommen werden.

So ist bis auf wenige Ausnahmen keine zusätzliche Blutentnahme erforderlich und es können die bereits etablierten Strukturen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings genutzt werden.

### **Ablauf**

Entsprechend den internationalen Empfehlungen wird bei allen Neugeborenen (ohne Mekoniumileus) in einem ersten Schritt eine biochemische Untersuchung des Immunreaktiven Trypsin (IRT) durchgeführt. Dieser Test gilt als positiv, wenn der Wert größer oder gleich der 99,0. Perzentile ist. Bei einem IRT  $\geq$  der 99,0. Perzentile und  $<$  der 99,9. Perzentile wird in einem zweiten Schritt aus derselben Blutprobe ein PAP-Test durchgeführt. Ist dieser größer oder gleich 1,6 $\mu$ g/l erfolgt in einem dritten Schritt aus dieser Blutprobe eine genetische Untersuchung auf Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembran Regulator-Gen (CFTR-Gen).

Der IRT-Test kann nur bis zu einem Alter von 4 Lebenswochen durchgeführt werden, da im Rahmen der Wisconsin-Studie gezeigt wurde, dass nach einem Lebensalter von 30 Tagen die IRT-Werte von Gesunden und Patienten überlappten. Bei 15 von 36 Kindern mit Mukoviszidose lagen die IRT-Werte nach einem Lebensalter von 30 Tagen unter dem ursprünglichen cut-off-Wert.

### **Mutationsanalyse**

Bereits mit einem Test auf die häufigste Mutation des CFTR, F508del, werden über 75% der deutschen CFTR-Mutationen aufgedeckt. Eine Abfrage beim deutschen CF-Register (Projekt Qualitätssicherung) 2012 ergab für die häufigsten Mutationen im CFTR folgende Aufstellung:

	<b>Mutation</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Relative Häufigkeit</b>	<b>Einordnung</b>
1.	F508del	7907	77,84%	CF-causing*
2.	N1303K	221	2,18%	CF-causing
3.	R553X	214	2,11%	CF-causing
4.	G542X	204	2,01%	CF-causing

5.	G551D	174	1,71%	CF-causing
6.	R347P	135	1,33%	CF-causing
7.	3849-10kb C>T	95	0,94%	CF-causing
8.	1717-1G>A	87	0,86%	CF-causing
9.	CFTRdele2,3	83	0,82%	CF-causing
10.	W1282X	57	0,56%	CF-causing
11.	2789+5G>A	56	0,55%	CF-causing
12.	R117H	55	0,54%	mutation of varying clinical consequence
13.	2183AA>G	43	0,42%	CF-causing
14.	R1162X	32	0,32%	CF-causing
15.	M1101K	30	0,30%	CF-causing
16.	2143delT	28	0,28%	CF-causing
17.	2184delA	27	0,27%	CF-causing
18.	3272-26A>G	24	0,24%	CF-causing
19.	delI507	24	0,24%	CF-causing
20.	G85E	24	0,24%	CF-causing
21.	621+1G>T	22	0,22%	CF-causing
22.	3659delC	18	0,18%	CF-causing
23.	R334W	17	0,17%	CF-causing
24.	1677delTA	15	0,15%	CF-causing
25.	1078delT	14	0,14%	CF-causing
26.	E92X	13	0,13%	CF-causing
27.	3905insT	12	0,12%	CF-causing
28.	D1152H	11	0,11%	mutation of varying clinical consequence
29.	E60X	11	0,11%	CF-causing
30.	I336K	11	0,11%	CF-causing
31.	2184insA	10	0,10%	CF-causing

32.	A455E	10	0,10%	CF-causing
33.	Y1092X	10	0,10%	CF-causing

\*krankheitsverursachend

Derzeit sind in Deutschland Testkits mit verschiedenen Mutationskombinationen kommerziell erhältlich. Diese Testkits beinhalten 20-30 Mutationen und decken über 90% der für die hiesige Bevölkerung typischen Mutationen ab. Mutationen, die in ein Screening auf Mukoviszidose aufgenommen werden, sollten eine Häufigkeit von mehr als 0,1% haben, da die Einbeziehung weiterer Mutationen die Sensitivität nur noch unerheblich erhöht, der Aufwand sich aber deutlich steigert. Laut einer Phänotyp-Genotyp Korrelation, die im sogenannten CFTR2-Projekt (<http://www.cftr2.org/>) durchgeführt wurde, sind nicht alle Mutationen im CFTR-Gen automatisch auch krankheitsverursachend. In dem Projekt wird unterschieden in „CF-causing mutation“ (CF-verursachende Mutation), „mutation of varying clinical consequence“ (Mutation von unterschiedlicher klinischer Ausprägung) und „non CF-causing mutation“ (nicht-CF-verursachend). Für das Screening auf Mukoviszidose in Deutschland sollen nur eindeutig krankheitsverursachende (CF-causing mutations) Mutationen untersucht werden. Deshalb wird die häufige R117H Mutation sowie die D1152H (jeweils „mutation of varying clinical consequence“) nicht in die DNA-Mutationsanalyse aufgenommen. Der Nutzen eines Screenings für Betroffene mit diesen Mutationen ist umstritten, da es hierbei leichte und schwerere Verläufe gibt.

### ***Failsafe-Verfahren („Safety Net“)***

Der dreistufige Screening-Algorithmus enthält ein so genanntes Failsafe-Verfahren. Ist der IRT-Wert größer oder gleich der 99,9. Perzentile ist das Screening auf Mukoviszidose bereits nach der 1. Stufe positiv. Circa jedes 13. Kind mit einem positiven IRT-Wert liegt bei dem empfohlenen Screening-Algorithmus direkt über der 99,9. Perzentile und hat daher unabhängig von einer in diesem Fall nicht durchgeführten Mutationsanalyse einen positiven Screeningbefund. So werden auch Patienten mit selteneren Mutationen nicht benachteiligt. Auch wenn sich durch dieses Failsafe-Verfahren die Anzahl der Bestätigungstests etwas erhöht, wird mit diesem Vorgehen die Sensitivität des Screenings verbessert und das Recht auf Nichtwissen (auf Grund von weniger durchgeführten DNA-Mutationsanalysen) besser gewahrt. Bei einer Teststrategie nur mit IRT-PAP-DNA bedeutet ein positiver Screeningbefund immer, dass mindestens eine Mutation auf dem CFTR-Gen vorliegt. Bei dem empfohlenen Screening-Algorithmus mit Failsafe-Verfahren ist das Screening positiv, wenn mindestens eine Mutation vorliegt oder der IRT  $\geq$  99,9. Perzentile liegt. Die zweite und dritte Stufe werden nicht durchgeführt, wenn der IRT-Wert  $\geq$  99,9. Perzentile liegt. Dies hat den zusätzlichen Vorteil, dass weniger DNA-Mutationsanalysen durchgeführt werden und somit weniger Carrier (Anlageträger) entdeckt werden.

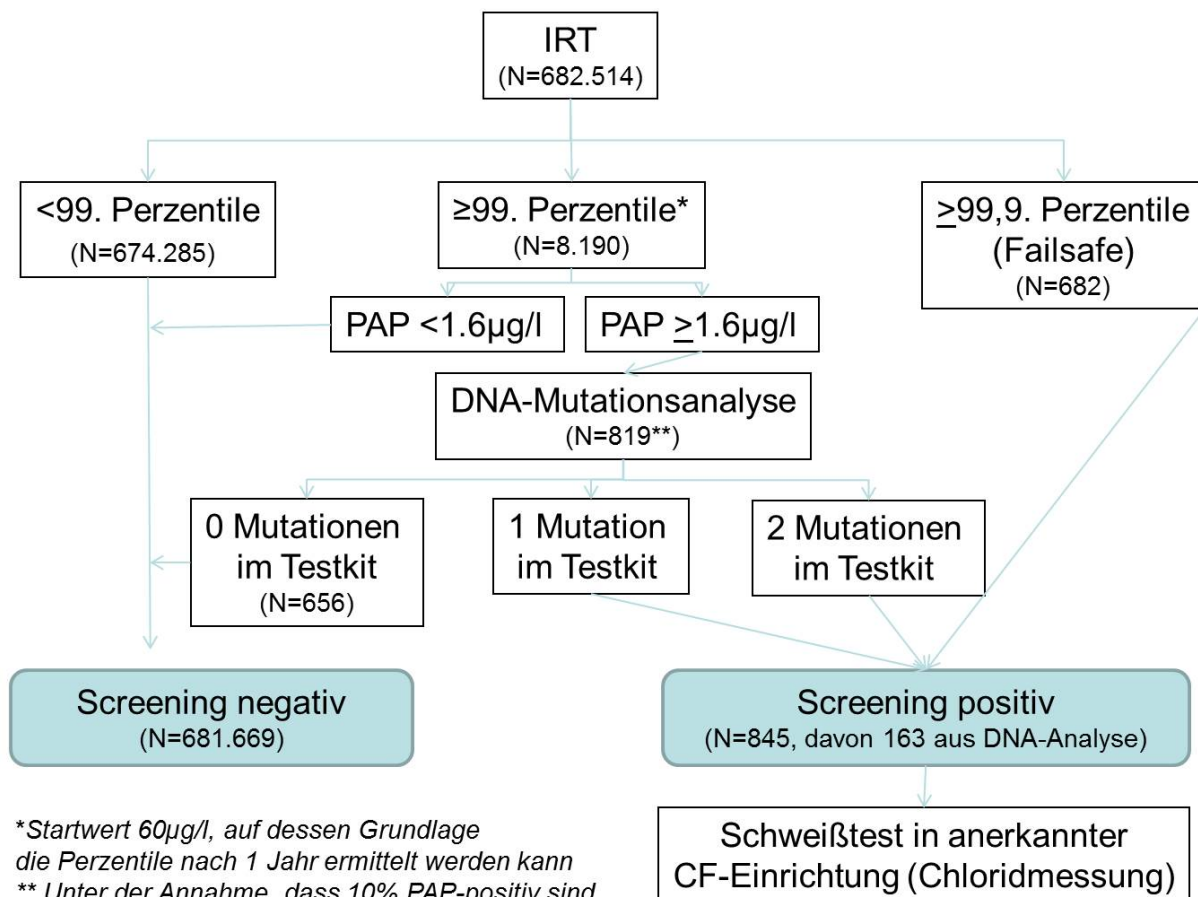


Abbildung1: Darstellung des Algorithmus für ein dreistufiges Neugeborenen Screening auf Mukoviszidose in Deutschland (N = Anzahl der Neugeborenen/ Jahr)

### **Konfirmationsdiagnostik (Bestätigungsuntersuchung)**

Nach dem aktuellen Wissensstand wird der Schweißtest zur Bestätigung eines positiven Screeningbefundes empfohlen, der zur Qualitätssicherung nach einer anerkannten Verfahrensanweisung durchgeführt werden muss (vgl. S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (AWMF 026-023) von 2013). In dieser Leitlinie ist auch festgelegt, dass intestinale Kurzschlussstrommessung (ICM) und nasale Potenzialdifferenzmessung (NPD) nur im Falle eines unklaren Schweißtests angewandt werden sollten. Außerdem liegen Standard Operating Procedures (SOPs) für NPD und ICM nicht für Kinder im Alter weniger Wochen vor. In ca. 10% der abklärungsbedürftigen Kinder funktioniert der Schweißtest nicht, dann muss ein alternatives Verfahren der Konfirmationsdiagnostik durchgeführt werden. Hier kann dann auf die NPD und ICM zurückgegriffen werden.

Zur Abklärung eines positiven Screeningbefundes soll möglichst ein Schweißtest in einer Einrichtung erfolgen, die über besondere Erfahrung in der Diagnose und Therapie der Mukoviszidose verfügt. Die Chloridbestimmung im Schweiß ist als Pilocarpin-Iontophorese gemäß internationalen Standards durchzuführen (siehe beispielsweise <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/026-023.html>). Ein Schweißtest ist abklärungsbedürftig, wenn der Chloridwert  $\geq 30\text{mmol/l}$  liegt. In diesem Fall sind die Personensorgeberechtigten darüber aufzuklären, welche Bedeutung die Höhe des Chloridwerts für die Diagnosestellung hat. Der Schweißtest ist nicht invasiv. Belastungen können entstehen durch die Wartezeit zwischen der Information über ein positives Screeningergebnis und der Durchführung des Schweißtests. Liefert der Schweißtest kein eindeutiges Ergebnis, können unmittelbar oder zu



einem späteren Zeitpunkt alternativ Verfahren der Konfirmationsdiagnostik wie z.B. NPD und ICM durchgeführt werden.

### **Befundmitteilung**

Zur Wahrung des Rechts auf Nichtwissen wird dem Einsender der Blutprobe nur mitgeteilt, dass das Screening positiv ist. Das bedeutet entweder, dass der IRT  $\geq$  der 99,9. Perzentile ist oder mindestens 1 Mutation des CFTR-Gens vorliegt. In allen andern Fällen gilt das Screening als negativ.

Bei einem negativen Screeningbefund werden die Personensorgeberechtigten nur auf ausdrückliche Nachfrage informiert. Bei einem positiven Screeningbefund informiert der Einsender die Personensorgeberechtigten und nennt den Eltern in erreichbarer Nähe liegende Mukoviszidose-spezialisierte Einrichtungen für den Schweißtest oder eine andere Konfirmationsdiagnostik. Damit bei auffälliger Konfirmationsdiagnostik die detaillierten Screeningergebnisse von der behandelnden Ärztin oder von dem behandelnden Arzt im Screening-Labor abgefragt werden können, erhalten die Personensorgeberechtigten vom Einsender der Blutprobe die Elterninformation und die Kontaktdaten des zuständigen Screening-Labors. Liegt eine auffällige Konfirmationsdiagnostik vor, soll die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt, sofern die Personensorgeberechtigten vorher zugestimmt haben, vom Screening-Labor die Einzelheiten zur DNA-Mutationsanalyse abfragen. Damit sollen unnötige Doppeluntersuchungen im Erkrankungsfall vermieden werden. Ist der Schweißtest ( $< 30\text{mmol Chlorid/l}$ ) oder eine andere Konfirmationsdiagnostik eindeutig unauffällig werden die Ergebnisse der Mutationsanalyse nicht mitgeteilt. Die Ermittlung des Trägerstatus ist nicht Zweck des Screenings, da die Anlageträgerschaft nicht zu einer Erkrankung führt. Mit einem Mukoviszidose-Screening bei Neugeborenen sollen Kinder mit Mukoviszidose früher identifiziert werden, um so eine früher einsetzende Therapie zu ermöglichen. Eine Erweiterung der Mitteilungsbefugnis über die Zwecke des Screening hinaus, z.B. für den Trägerstatus mittels einer Einwilligung der Eltern/Personensorgeberechtigten, ist nicht vorgesehen.

Das Screening auf Mukoviszidose darf nur von einem Labor erbracht werden, das eine Genehmigung für Laborleistungen gemäß Anlage 2 §11 der Kinder-Richtlinien hat. Einzelheiten zur notwendigen Infrastruktur eines Screenings auf Mukoviszidose sind in dem beigefügten Richtlinien-Änderungsentwurf geregelt. Für die kontinuierliche Evaluation der Qualität des Screenings auf Mukoviszidose werden wie beim erweiterten Neugeborenen-Screening die die Laborleistungen erbringenden Ärzte verpflichtet, dem G-BA und den Krankenkassen jährlich einen Bericht über das Screening zur Verfügung zu stellen.

Dieser Bericht soll folgende Angaben enthalten:

- Anzahl der untersuchten Proben
- Zeitspanne zwischen Probeneingang und Mitteilung des Befundes an den Einsender
- Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsschritte (u.a. Anzahl der positiven und negativen Befunde je Untersuchungsschritt, Verteilung der IRT- und PAP-Werte, Häufigkeit von ein und zwei Mutationen, Häufigkeit der verschiedenen Mutationen bei untersuchten Proben); Anzahl und Art der mitgeteilten Screeningergebnisse (Anzahl der positiven und negativen Endergebnisse,
- Anzahl der aufgrund auffälliger Konfirmationsdiagnostik angeforderten und mitgeteilten Mutationsanalysen

## 8 Fazit – Zusammenfassende Bewertung

Vor der Beschlussfassung des G-BA erfolgt gemäß 2. Kapitel § 13 VerfO ein umfassender Abwägungsprozess unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird die Einführung eines dreistufigen Screenings auf Mukoviszidose gemäß dem beigefügten Richtlinien-Änderungsentwurf empfohlen.

Unter Berücksichtigung der Anforderungskriterien für die Durchführung genetischer Reihenuntersuchung der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission können die Ergebnisse des Beratungsprozesses wie folgt zusammengefasst werden:

Nach derzeitiger Evidenzlage kann ein Screening auf Mukoviszidose zu einem frühen Zeitpunkt die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen. Aus einer indirekten Verknüpfung von Studienergebnissen gibt es einen Hinweis, dass der Ernährungszustand ein prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben ist. Das Schadenpotential des Screenings, beispielsweise durch falsch-positive Befunde, Identifikation von milden Verlaufsformen oder Carrier, soll durch eine entsprechende Ausgestaltung des Screenings soweit als möglich minimiert werden. Ein Schaden durch eine frühere Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei gescreenten Kindern gegenüber nicht gescreenten Kindern wurde vor 20 Jahren in einem Einzelfall gezeigt, ist aber heute unter den standardisierten hygienischen Bedingungen vermeidbar. Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt im Regelfall wie in den meisten der ausgewerteten Studien aus derselben Blutprobe, die für das Erweiterte Neugeborenen-Screening abgenommen wurde. Der Zeitraum der Untersuchung wird daher durch § 8 der Anlage 2 der Kinder-Richtlinien bestimmt.

Bei Mukoviszidose wird ein Proteindefekt, der zu schwerwiegenden Funktionsstörungen führen kann, durch verschiedene Mutationen im CFTR-Gen verursacht. Allerdings sind nicht alle Mutationen im CFTR-Gen auch krankheitsverursachend. Das gendiagnostische Testkit für das Mukoviszidose-Screening in Deutschland wird nur eindeutig krankheitsverursachende Mutationen enthalten. Die häufigsten krankheitsverursachenden Mutationen im CFTR-Gen in Deutschland wurden durch eine Abfrage beim deutschen CF-Register ermittelt. Die Mutationen im CFTR-Gen, nach denen beim Screening auf Mukoviszidose gesucht wird, werden in den Kinder-Richtlinien verbindlich festgelegt.

Das Screening auf Mukoviszidose soll allen Neugeborenen angeboten werden. Eine zuverlässige und frühe Diagnosestellung nur anhand der Symptome kann bei Mukoviszidose aufgrund der großen Variationsbreite in der Ausprägung der Symptomatik unsicher sein. Mit einem Screening soll der Diagnosezeitpunkt vorverlegt werden, damit möglichst früh mit einer Therapie begonnen werden kann. Eine kausale (heilende) Therapie gibt es derzeit für Mukoviszidose nicht. Wesentliche Elemente der Therapie sind die Vermeidung und Therapie häufiger Atemwegsinfektionen, die ausreichende Zufuhr von Energie, Verdauungsenzymen und Vitaminen sowie sekretmobilisierende Maßnahmen. Durch verschiedene Therapieeinsätze können Symptome verbessert oder gelindert, d.h. wirksam behandelt werden, so dass die Lebenserwartung der Betroffenen in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen ist.

Es wird empfohlen, dass die Abklärung eines positiven Screeningbefundes und ggf. die weitere Behandlung in Einrichtungen erfolgt, die über besondere Erfahrungen in der Diagnose und Therapie von Mukoviszidose verfügen. Es wird davon ausgegangen, dass genügend dieser Einrichtungen zur Verfügung stehen, um positive Screeningbefunde abzuklären und ggf. die weitere Behandlung der erkrankten Personen durchzuführen.

Das Mukoviszidose-Screening kann auf verschiedene Arten durchgeführt werden. Durch die serielle dreistufige Kombination von zwei biochemischen Tests (IRT und PAP) mit einer DNA-Mutationsanalyse ist bei hoher Sensitivität die Anzahl der erforderlichen Bestätigungstests sowie die Anzahl der identifizierten heterozygoten Träger gering. Das Screening ist positiv, wenn mindestens eine Mutation vorliegt oder der IRT-Wert  $\geq 99,9$ .

Perzentile liegt. In allen andern Fällen gilt das Screening als negativ. Bei einem negativen Screeningbefund werden die Personensorgeberechtigten nur auf ausdrücklichen Wunsch informiert. Zur Wahrung des Rechts auf Nichtwissen wird dem Einsender der Blutprobe und den Personensorgeberechtigten zunächst nur mitgeteilt, dass das Screening positiv oder negativ ist.

Zur Abklärung eines positiven Screening-Befundes wird ein Schweißtest und ggf. alternative Konfirmationsdiagnostik durchgeführt. Die Konfirmationsdiagnostik ist nicht Bestandteil des Mukoviszidose-Screenings. Der Schweißtest ist nicht invasiv. Belastungen können entstehen durch die Wartezeit zwischen der Information über ein positives Screeningergebnis und der Durchführung der Konfirmationsdiagnostik. Liegen ein auffälliger Schweißtest oder eine andere auffällige Konfirmationsdiagnostik vor, gibt das Screening-Labor Einzelheiten zur Mutationsanalyse an die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt weiter, sofern die Personensorgeberechtigten der Weitergabe der Ergebnisse vorher zugestimmt haben. Damit sollen Doppeluntersuchungen im Erkrankungsfall vermieden werden. Die Ergebnisse der Mutationsanalyse werden nicht mitgeteilt, wenn die Konfirmationsdiagnostik eindeutig unauffällig ist, da die Ermittlung des Trägerstatus nicht Zweck des Screenings ist.

Um die Teilnahme am Screening und die Abklärung positiver Screeningbefunde sicherzustellen, gibt es in einzelnen Bundesländern so genannte Tracking-Verfahren. Für ein solches bundeseinheitliches Tracking-Verfahren fehlen derzeit die gesetzlichen Grundlagen. Durch nachfolgende Regelungen soll eine Teilnahme am Screening sowie die nachfolgende Abklärung auffälliger Befunde sichergestellt werden: Die Ärztin oder der Arzt, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat, ist für die Durchführung des Screenings verantwortlich. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet, muss diese/dieser die Eltern über den Anspruch auf ein Mukoviszidose-Screening informieren. Sofern bis zum Alter des Kindes von vier Lebenswochen noch keine ärztliche Aufklärung über ein Screening auf Mukoviszidose erfolgt ist, muss die Ärztin oder der Arzt, die Eltern aufklären und ggf. das Screening auf Mukoviszidose veranlassen. Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen U2 und U3 wird die Durchführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings geprüft. In diesem Zusammenhang wird künftig auch die Durchführung des Screenings auf Mukoviszidose überprüft.

Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt in der Regel zum selben Zeitpunkt und aus derselben Blutprobe, die für das erweiterte Neugeborenen-Screening entnommen wurde. So ist bis auf wenige Ausnahmen keine zusätzliche Blutentnahme erforderlich und es können die bereits etablierten Strukturen des erweiterten Neugeborenen-Screenings genutzt werden. Das Screening auf Mukoviszidose darf nur von einem Labor erbracht werden, das eine Genehmigung für Laborleistungen gemäß Anlage 2 §10 der Kinder-Richtlinien hat. Einzelheiten zur notwendigen Infrastruktur eines Screenings auf Mukoviszidose sind in dem beigefügten Richtlinien-Änderungsentwurf geregelt. Für eine umfassende Aufklärung wurde eine standardisierte Elterninformation erstellt, die ebenfalls Teil der Kinder-Richtlinie ist. Für die kontinuierliche Evaluation der Qualität des Screenings auf Mukoviszidose, werden die die Laborleistungen erbringenden Ärzte verpflichtet dem G-BA und den Krankenkassen jährlich einen Bericht über das Screening zur Verfügung zu stellen.

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Zusammenfassende Dokumentation**

Beratungsverfahren gemäß § 26 i.V.m § 25 Abs. 3 i.V.m § 135 SGB V

## **Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)**

Stand: 26.06.2014



Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung und veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>1</b>
A-1	Rechtsgrundlagen .....	1
A-2	Eckpunkte der Entscheidung .....	1
A-3	Verfahrensablauf .....	1
A-4	Fazit .....	1
A-5	Beschluss / Beschlüsse .....	1
A-6	Anhang .....	2
A-6.1	Antrag auf Beratung zur Überarbeitung der Kinder-Richtlinien nach § 135 SGB V .....	2
A-6.2	Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V .....	4
<b>B</b>	<b>Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit</b> .....	<b>5</b>
B-1	Einleitung und Aufgabenstellung .....	5
B-2	Medizinische Grundlagen .....	6
B-3	Sektorenübergreifende, einheitliche Bewertung des Nutzens .....	9
B-4	Recht auf Nichtwissen .....	13
B-5	Sektorübergreifende, einheitliche Bewertung der medizinischen Notwendigkeit .....	12
B-6	QS / Evaluation / Dokumentation .....	15
B-7	Organisationsempfehlungen / Screeningstrategien .....	16
B-8	Einbindung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening .....	16
B-9	Aufklärung / Merkblatt .....	19
B-10	Einbindung in das GenDG / Stellungnahme der Gendiagnostikkommission (GeKo) .....	21
B-11	Zusammenfassung .....	22
B-12	Anhang .....	25
B-12.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens .....	25
B-12.1.1	Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger .....	25
B-12.1.2	Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens .....	26
B-12.1.3	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens .....	28
B-12.1.4	Wesentliche Inhalte der Stellungnahmen zum Thema Screening auf Mukoviszidose .....	28
B-12.1.5	Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose .....	28

<b>C</b>	<b>Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung.....</b>	<b>29</b>
C-1	Einleitung .....	29
C-2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit .....	29
C-3	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit.....	29
<b>D</b>	<b>Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerFO .....</b>	<b>29</b>
D-1	Würdigung der Stellungnahmen nach 1. Kapitel § 13 VerFO.....	29
D-2	Dokumentation des Stellungnahmeverfahrens .....	29
<b>E</b>	<b>Gesamtbewertung .....</b>	<b>29</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
<b>ΔF508</b>	
AG	Arbeitsgruppe
BÄK	Bundesärztekammer
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BVDH	Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V.
CF	Cystic Fibrosis
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembran Regulator
DNA	Deoxyribonucleid acid
FBMed	Abteilung Fachberatung Medizin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GenDG	Gendiagnostikgesetz
GEKO	Gendiagnostikkommission
GfH	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	Spitzenverband Bund der Krankenkassen
H. influenzae	Haemophilus influenzae
HTA	Health Technology Assessment
IGF1	Insulin-like growth-factor 1
IKK	Innungskrankenkasse
IRT	Immunreaktives Trypsin
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MI	Mekoniumileus
P. aeruginosa	Pseudomonas aeruginosa
PAP	Pankreatitis-assoziiertes Protein
PatV	Patientenvertretung
PPV	positive predictive value
QS	Qualitätssicherung
S. aureus	Staphylokokkus aureus
U2	Vorsorgeuntersuchung für Kinder zwischen dem 3. und 10. Lebensstag
U3	Vorsorgeuntersuchung für Kinder zwischen der 4. und 5. Lebenswoche
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WHO	World Health Organisation



## **A Tragende Gründe und Beschluss**

### **A-1 Rechtsgrundlagen**

GF: wird nach Beschlussfassung eingefügt

### **A-2 Eckpunkte der Entscheidung**

GF: wird nach Beschlussfassung eingefügt

### **A-3 Verfahrensablauf**

Einfügen aus Tragenden Gründen

### **A-4 Fazit**

Anm. GF: Hier Darstellung der Richtlinienänderung in Prosaform (s. dazu auch Kapitel E).


### **A-5 Beschluss**

GF: wird nach Beschlussfassung eingefügt

**A-6 Anhang**

**A-6.1 Antrag auf Beratung zur Überarbeitung der Kinder-Richtlinien nach § 135 SGB V**

Abbildung 1



IKK-Bundesverband · Postf. 10 01 52 51401 Bergisch Gladbach

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Geschäftsführung  
Postfach 1763  
53707 Siegburg

**Gemeinsamer Bundesausschuss**  
Abteilung I

Eingang: 01. Feb. 2005

Original: *Dr. Dietz*

Kopie

Vorsitzender	GF	SfSt. Recht.	SfSt. Medizin	P/O	Verw.	Abt. II
--------------	----	-----------------	------------------	-----	-------	---------

*19*

Ihr/e Gesprächspartner/in  
Dr. Dominik Dietz

Tel.: 02204 44-114  
Fax: 02204 44-661 14  
E-Mail: dominik.dietz@bv.ikk.de

Geschäftszeichen:  
A 2.5 (1)/eng

28. Januar 2005

**Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des sechsten Lebensjahres ("Kinder-Richtlinien"); hier: Antrag auf Überarbeitung der "Kinder-Richtlinien"**

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit beantragt der IKK-Bundesverband auf Grundlage des § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V in Verbindung mit den §§ 25, 26 SGB V die Überarbeitung der "Kinder-Richtlinien".

Die 1976 beschlossenen "Kinder-Richtlinien" konkretisieren den Anspruch, den versicherte Kinder bis zur Vollendung des sechsten Lebensjahres auf Untersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten, die ihre körperliche oder geistige Entwicklung in nicht geringfügiger Masse gefährden, haben. Neben einem sehr umfangreichen Katalog von Zielerkrankungen beinhalten die Richtlinien die Terminierung der neun Kinderuntersuchungen (U1 – U9) sowie die bei den einzelnen Untersuchungen zu erhebenden Anamnese sowie die Zielorgane/Systeme für die Untersuchung. Der Inhalt der Kinder-Richtlinien ist, mit Ausnahme der Aufnahme des Hüftsonographie-Screenings, des TSH-Screenings sowie des vor kurzem beschlossenen erweiterten Neugeborenen-Screenings, im wesentlichen seit 1976 unverändert. Sowohl auf Grund des medizinischen Fortschritts, der teilweisen Veränderungen der Prävalenz und Inzidenz von Erkrankungen im Kindesalter sowie der wissenschaftlichen Anforderung, die an Früherkennungsprogramme gestellt werden, halten wir eine Überarbeitung für dringend geboten.

Friedrich-Ebert-Straße  
(TechnologiePark)  
51429 Bergisch Gladbach  
IKK: 109 900 019  
BBNR: 37912580

Telefon 02204 44-0  
Telefax 02204 44-185  
E-Mail ikk-bundesverband@bv.ikk.de  
Internet www.ikk.de

SEB AG Filiale Köln  
Kölner Bank von 1857  
Postbank Köln

Konto-Nr. 1 008 036 600  
Konto-Nr. 29 317 003  
Konto-Nr. 1 923 00-507

BLZ 370 101 11  
BLZ 371 600 87  
BLZ 370 100 50

Seite 1 von 2  
gem. bundesausschuss.doc



Ziel dieser Überarbeitung ist insbesondere die Überprüfung der derzeit vorgenommenen Maßnahmen, die eventuellen Ergänzungen von Screeninguntersuchungen, die Konkretisierung einzelner Untersuchungsinhalte und die Anforderungen an die die Früherkennungsuntersuchung durchführenden Ärzte.

Mit freundlichen Grüßen  
Abteilung Verträge

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Bernd Metzinger'. The signature is written in a cursive, flowing style.

Dr. Bernd Metzinger

**A-6.2 Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V**

Hier Schreiben des BMG einstellen.

## **B Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit**

### **B-1 Einleitung und Aufgabenstellung**

Der vorliegende Teilabschlussbericht des Beratungsthemas „Inhaltliche Überarbeitung der Kinder-Richtlinien“ der Arbeitsgruppe (AG) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) bezieht sich auf ein Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose).

Der G-BA überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Abs. 1 SGB V i.V.m § 25 Abs. 3 und § 26 SGB V für die ambulante vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten neue Untersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Untersuchung zur Früherkennung von Krankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnet werden darf.

Die Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“) wurden 1976 beschlossen und sind seitdem weitgehend unverändert geblieben. Der IKK-Bundesverband hatte daher am 28.01.2005 den Antrag zur inhaltlichen Überarbeitung der Kinder-Richtlinien dem damaligen Unterausschuss "Prävention" am 01.02.2005 vorgelegt. Es soll geprüft werden, ob das bestehende Früherkennungsprogramm für Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entspricht, ob es Mängel aufweist und ob und inwieweit die Effektivität und Effizienz des Programms verbessert werden kann.

Die Überarbeitung der Kinder-Richtlinien gliedert sich in zwei Hauptbereiche. Zunächst erfolgen Nutzenbewertungen von einzelnen Screeninguntersuchungen. In einem zweiten Schritt erfolgt die organisatorische Überarbeitung (z. B. Dokumentation, Intervalle) der Kinderfrüherkennungsuntersuchungen.

Das Thema „Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose“ wurde u.a. aufgrund zum Thema eingegangener Stellungnahmen beraten.<sup>1</sup> Das Teilberatungsthema ‚Screening auf Zystische Fibrose (Mukoviszidose)‘ wurde separat am 13.03.2008 im Bundesanzeiger veröffentlicht und ein erstes Stellungnahmeverfahren dazu eingeleitet.

Der damals zuständige Unterausschuss Prävention hat die Abteilung Fachberatung Medizin (FB Med) des G-BA am 26.02.2008 mit einer systematischen Recherche und Bewertung der aktuellen wissenschaftlichen Datenlage beauftragt. In die Bewertung der Fachberatung Medizin wurden die eingegangenen Stellungnahmen mehrerer Fachverbände und Institutionen einbezogen. Auf Grundlage des Abschlussberichtes der FB Med vom 08.05.2013 hat die AG „Kinder-Richtlinien“ die sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit durchgeführt, sowie anschließend eine Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext vorgenommen.

Detaillierte Angaben zum Verfahren und den Ergebnissen der Bewertung können dem Teil B und Teil C dieses Berichtes entnommen werden.

---

<sup>1</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013; Abschnitt 9

Entscheidungen des G-BA erfolgen auf der Grundlage der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA. Die VerfO legt u.a. den Ablauf der Beratungen für eine sektorenübergreifende Methodenbewertung fest, beschreibt die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sieht als Basis für die Entscheidungen des G-BA eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat sich am TT.MM.JJJJ mit den Bewertungsergebnissen der AG „Kinder-Richtlinien“ abschließend auseinandergesetzt und dem Plenum seine Beschlussempfehlung vorgelegt.

Der G-BA hat am TT.MM.JJJJ den in Abschnitt A-5 abgebildeten Beschluss gefasst.

## **B-2 Medizinische Grundlagen**

### **B-2.1 Allgemeine Informationen zum Krankheitsbild Mukoviszidose<sup>2</sup>**

Die Mukoviszidose (Synonyme: Zystische Fibrose, engl. cystic fibrosis) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die in vielen Organen zu schweren lebensqualitätsvermindernden Folgen und häufig zu einer wesentlichen Lebenszeitverkürzung führt.

Durch einen Gendefekt am langen Arm des Chromosoms 7 im sogenannten CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembran Regulator) kommt es zur Fehlfunktion eines Proteins, das die Funktion eines Chloridkanals hat.

Der Proteindefekt bei der Mukoviszidose betrifft vor allem die Epithelzellen des gesamten Atemtraktes, die Zellen des Pankreasgangsystems, die Darmepithelzellen, die Zellen des Gallengangsystems und die Epithelzellen der Samenleiter (Vasa deferens). U.a. durch den sekundär vermehrten Einstrom von Natrium-Ionen in die Epithelzelle wird den oberflächlich gelegenen Sekreten Wasser entzogen. Dadurch entstehen zähflüssige Sekrete, die in den betroffenen Organen zu unterschiedlichen Funktionsstörungen führen. Insbesondere betrifft dies die Lunge mit der Folge von chronischer Entzündung, Gewebsumbau und letztlich Lungenversagen. Darüber hinaus gibt es Hinweise aus Tierversuchen, dass bei der Mukoviszidose ein primärer und seit Geburt bestehender Wachstumsfaktormangel besteht (Insulin-like growth-factor 1 (IGF1)).

### **B-2.2 Epidemiologie und Genetik<sup>3</sup>**

Die Erkrankungsquote in einem Land ist abhängig von der ethnischen Zusammensetzung in der jeweiligen Bevölkerung. Bei Neugeborenen der kaukasischen Bevölkerung in Europa ist etwa 1 von 2.000-3.000 Kindern betroffen.

Die Inzidenz der Mukoviszidose für Deutschland wird in der Publikation der Weltgesundheitsorganisation von 2004 mit 1:3.300 angegeben. Bei etwa 700.000 Geburten pro Jahr ist somit in Deutschland mit rund 220 betroffenen Neugeborenen zu rechnen (Zahl der Lebendgeburten - Statistisches Bundesamt).

Weltweit sind bisher mehr als 1.600 Mutationen im CFTR-Gen beschrieben. Die Verteilung und Häufigkeit der Mutationen sind populationsspezifisch. Die Hauptmutation  $\Delta F508$  wird in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit europaweit bei 22 - 87% der Patienten mit Mukoviszidose gefunden. Bei dieser Mutation fehlt an Position 508 die Codierung für Phenylalanin. In Zentral-, Nord-, West- und Nordosteuropa tritt  $\Delta F508$  mit einer Frequenz von etwa 70% auf. Daneben existieren fünf bis zehn weitere, relativ häufige Mutationen, die

---

<sup>2</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 6.1

<sup>3</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 6.2

10 - 15% ausmachen. Die verbleibenden Mutationen sind heterogen, "privat" oder treten nur bei einer kleinen Anzahl von Betroffenen auf.

In den meisten europäischen Bevölkerungsgruppen können daher mit der Untersuchung von etwa 20 - 30 CFTR-Mutationen 50 - 90% der mutierten CFTR-Allele erfasst werden.

### B-2.3 Symptome<sup>4</sup>

Pulmonale Symptome sind chronischer Husten, Bronchiektasien, häufig wiederkehrende Lungeninfekte und schwere Lungenentzündungen. Die wiederkehrenden Infektionen werden initial oft durch *Staphylokokkus aureus* (*S. aureus*) und *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) hervorgerufen, später vor allem durch *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Charakteristisch ist eine frühzeitige Keimbesiedelung der Lunge. Dabei ist eine *Pseudomonas*-Besiedelung oft dauerhaft (persistierende Infektion). Die akuten und chronischen bakteriellen Infektionen führen zu einer zunehmenden Schädigung der Atemwege und des Lungengewebes, die sich durch chronischen Sauerstoffmangel und Atemnot bemerkbar macht. Das Ausmaß der pulmonalen Erkrankung ist der kritische Faktor, der die Lebenserwartung und Lebensqualität bestimmt. Die Einschränkung der Lungenfunktion ist die häufigste Todesursache.

Im Magen-Darm-Trakt stehen meist die Symptome der exokrinen Pankreasinsuffizienz (Fettstuhl, große Stuhlmengen, Blähungen, Bauchschmerzen, aufgetriebenes Abdomen) im Vordergrund, die zu Gedeihstörungen führt. Die endokrine Funktion des Pankreas ist bei ca. 50% der erwachsenen Patienten gestört. 10 - 15% aller Patienten weisen einen manifesten Insulinmangeldiabetes auf (sog. sekundärer Diabetes). Bei etwa 10 - 15% aller erkrankten Kinder fällt kurz nach der Geburt ein Darmverschluss durch einen extrem zähen ersten Stuhl (Mekoniumileus, MI) auf. Zähflüssige Darmsekrete können auch bei älteren Patienten bis hin zu Darmverschlüssen führen. Durch Störungen der Leber- und Gallenwegsfunktion neigen betroffene Patienten zu Leberzirrhose und Gallensteinen.

Durch Störung der Sekrete der Geschlechtsorgane besteht bei erkrankten Männern meist Unfruchtbarkeit durch eine Funktionsstörung der Samenleiter, bei meist normaler Spermienbildung.

In der Regel werden die betroffenen Kinder innerhalb des ersten Lebensjahres klinisch auffällig, die Diagnose wird jedoch manchmal deutlich später gestellt. Abhängig von den verschiedenen Mutationsgruppen kann es schwere und mildere Verläufe geben. Milde Verläufe gehen häufig mit einer normalen Pankreasfunktion einher. Ein geringer Anteil der Patienten mit „milden“ Mutationen (<3%) wird erst im Erwachsenenalter diagnostiziert (z.B. bei der Abklärungsdiagnostik bei unfruchtbaren Männern).

### B-2.4 Diagnose<sup>5</sup>

Mit Hilfe verschiedener Methoden kann man die Mukoviszidose zuverlässig diagnostizieren.

**Schweißtest:** Grundlage für die Nachweisdiagnostik ist der bei Mukoviszidose gestörte Salztransport der Zellen. Beim Schweißtest wird die Chloridkonzentration im Schweiß nach Stimulation mit Pilocarpin gemessen. Dabei gelten Chloridwerte über 60 mmol/l im Kindesalter als beweisend. Der Test sollte vor endgültiger Diagnose wiederholt werden.

**Genetische Testung:** Bei grenzwertigen oder nicht eindeutigen Ergebnissen des Schweißtests können Genotypanalysen die Diagnose sichern. Angesichts der vielen

---

<sup>4</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 6.3

<sup>5</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 6.4

möglichen Veränderungen werden in der Regel zunächst nur die häufigsten Mutationen berücksichtigt.

**Potentialdifferenzmessung:** Diese Untersuchung kann zum Einsatz kommen, wenn der Schweißtest keine eindeutigen Ergebnisse liefert, die klinische Symptomatik aber auf eine Mukoviszidose hinweist. Die Potentialdifferenz ist bei CF-Patienten deutlich erhöht.

**IRT-Test im Rahmen des Neugeborenencreening:** Eine Untersuchung aller Neugeborenen auf Mukoviszidose ist mit verschiedenen Methoden möglich. Am häufigsten wird ein biochemischer Test auf immunreaktives Trypsin (IRT) eingesetzt. Ein Standard-Screening aller Neugeborenen auf Mukoviszidose wird in Deutschland derzeit nicht durchgeführt.

**Pränatale Diagnostik:** Durch Entnahme von Fruchtwasser oder Chorionzotten können kindliche Zellen mittels Gendiagnostik untersucht werden.

## B-2.5 Therapie<sup>6</sup>

Eine kausale (heilende) Therapie gibt es noch nicht. Allerdings können Symptome durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert werden, sodass die Lebenserwartung kontinuierlich steigt. Während bis Mitte des 20. Jahrhunderts die meisten Erkrankten bereits im Säuglings- oder frühen Kindesalter starben, liegt der Median der Lebenserwartung derzeit bei etwa 39 Jahren (Wissenschaftlicher Beirat „Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose“, 2012).

Wesentliche Elemente der Therapie sind die Vermeidung und Therapie häufiger Atemwegsinfektionen, die ausreichende Zufuhr von Energie, Enzymen und Vitaminen sowie sekretmobilisierende Maßnahmen (Ausscheiden des Schleims mit Hilfe von Krankengymnastik und Inhalationstherapie).

## B-2.6 Screening auf Mukoviszidose<sup>7</sup>

Screening bedeutet, die Untersuchung einer symptomfreien Bevölkerung auf eine Erkrankung oder einen Risikofaktor für eine Erkrankung mit dem Ziel, die Erkrankung zu verhindern, ihren klinischen Beginn hinauszuzögern, eine Heilung zu ermöglichen oder zumindest ihren Verlauf positiv zu beeinflussen. Für die Erbkrankheit Mukoviszidose gibt es zwei grundsätzliche Screeningansätze:

1. Screening auf den homozygoten oder kombiniert heterozygoten genetischen Zustand im Sinne einer Früherkennung der Mukoviszidose mit dem Ziel, die Betroffenen frühzeitig zu behandeln und damit den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Neugeborene sollen analysiert werden.

Aufgrund der großen Variationsbreite in der Ausprägung der Symptomatik ist eine zuverlässige Diagnose anhand der Symptome problematisch. Mit einem Screeningprogramm sollten auch diejenigen Kinder mit Mukoviszidose identifiziert werden, die aufgrund der klinischen Symptome erst später diagnostiziert würden. Hierdurch soll eine im Durchschnitt früher einsetzende Therapie erreicht werden. Im ersten Lebensjahr werden in Deutschland ca. 50 - 55% aller inzidenten Fälle diagnostiziert.

2. Das Screening auf Mukoviszidose bei Neugeborenen darf nicht verwechselt werden mit anderen Screening-Ansätzen: Ein Screening auf den heterozygoten genetischen Zustand, ein sogenanntes Carrier-Screening, ist nicht Gegenstand dieses Berichts.

---

<sup>6</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 6.5

<sup>7</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 6.6



## B-3 Sektorenübergreifende, einheitliche Bewertung des Nutzens

Grundlage der Nutzenbewertung ist der Bericht zum Neugeborenen-Screening Mukoviszidose der FB Med des G-BA (siehe Anhang).<sup>8</sup> Dieser Bericht ist ein systematischer Review der wissenschaftlichen Literatur zu folgenden Fragestellungen:

1. Haben Kinder, deren Mukoviszidose im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings in den ersten Wochen nach der Geburt diagnostiziert wurde, Vorteile im Hinblick auf ihre körperliche und geistige Entwicklung, ihren Gesundheitszustand und ihre Überlebenschancen im Vergleich zu Kindern, deren Mukoviszidose aufgrund von klinischen Symptomen außerhalb eines Neugeborenen-Screenings diagnostiziert wurde?
2. Wie gut ist die diagnostische Genauigkeit unterschiedlicher Screeningtest-Kombinationen im Vergleich?

Ergänzend zu diesen Fragestellungen wurden die Auswirkungen des Ernährungszustandes als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens und der potentielle Schaden des Screenings auf Mukoviszidose bewertet. Außerdem erfolgte eine Modellierung der diagnostischen und finanziellen Auswirkungen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose.

### B-3.1 Ergebnisse<sup>9</sup>

Die Literaturrecherche nach relevanten Primärstudien wurde am 17.03.2008 durchgeführt. Aufgrund der Beratungen zur Nutzenbewertung und Screeningstrategien wurden mehrere Update-Recherchen durchgeführt. Die vierte und letzte Fassung wurde der AG am 08.05.2013 vorgelegt. Zur Auswertung gelangten 7 kontrollierte Studien in 37 Publikationen zur Fragestellung 1 sowie 17 Studien zur Fragestellung 2. Zusätzlich wurden Registerstudien aus drei Ländern, 3 systematische Reviews, 5 HTA-Berichte und 5 Stellungnahmen ausgewertet. Eine weitere systematische Recherche wurde im Zusammenhang mit der Stellungnahme zu den Auswirkungen des Ernährungszustands durchgeführt. Für diese Fragestellung wurden 20 Publikationen ausgewertet.

Die 7 maßgeblichen Studien zur Fragestellung 1 gliederten sich in 2 Studien der Evidenzstufe I, 1 Studie der Evidenzstufe II und 4 Studien der Evidenzstufe III, mit einer Beobachtungsdauer von max. 16 Jahren. Die Evidenzlage für eine Nutzenbewertung eines Screenings auf Mukoviszidose ist trotz des Vorliegens randomisiert-kontrollierter Screeningstudien mit einer Beobachtungszeit von max. 16 Jahren nicht befriedigend. Die Validität der Wisconsin-Studie, die in Aufbau, Größe und Nachbeobachtungszeit die valideste Studie zur Beantwortung dieser Frage darstellt, war durch die ungleiche Verteilung der Genotypen mit schlechter Prognose in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Auch die sechs anderen kontrollierten Studien wiesen z.T. erhebliche Mängel und damit nur eine eingeschränkte Validität auf. Bezogen auf patientenrelevante Endpunkte ergab die Auswertung der Studien die folgenden Ergebnisse:

1. Es kann keine belastbare Aussage darüber, ob ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose die Mortalität beeinflusst, abgeleitet werden.
2. In vier der fünf Studien, die die körperliche Entwicklung untersuchten, zeigten sich Vorteile in der körperlichen Entwicklung, allerdings waren die Endpunkte nicht einheitlich definiert und zum Teil war die klinische Relevanz unklar. Der Unterschied in den Variablen der körperlichen Entwicklung zugunsten der Screeninggruppe kann als Hinweis auf einen Nutzen des Screenings gewertet werden.

<sup>8</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013

<sup>9</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 8.1

3. Bezogen auf die Lungenfunktion lässt sich keine abschließende Aussage darüber machen, ob ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose einen positiven Effekt hat.

Bezüglich der diagnostischen Tests auf Mukoviszidose im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings kommt der Bericht zu folgenden Ergebnissen (Fragestellung 2):

Aus dem recherchierten Studienpool wurden im Rahmen der Nutzenbewertung insgesamt 17 Studien mit 23 Vergleichen zur diagnostischen Genauigkeit ausgewertet.<sup>10</sup> Die Studien wurden im Zeitraum 1982 bis 2007 publiziert. Vier Studien stammten aus den USA (Wisconsin, Colorado, Massachusetts), 10 aus Europa (Deutschland, England, Frankreich, Italien, Österreich, Schweden) sowie drei aus Australien (South Australia, New South Wales, Queensland).

IRT allein erweist sich, als indirekter Marker für die Schädigung des Pankreas, in den Studien als nicht ausreichend sensitiv und produziert, allein angewandt, zu viele falschpositive Befunde, wodurch die Anzahl der erforderlichen Schweißtests sehr hoch ist. Die Kombination mit einem weiteren Test (zweiter IRT, DNA-Mutationsanalyse) erhöht die Sensitivität und den positiven Prädikativwert (PPV) deutlich. Je nach Ausgestaltung der nachfolgenden Tests (zweite Screeningstufe, *failsafe*-Verfahren) kann die Zahl der erforderlichen konfirmatorischen Schweißtests reduziert bzw. die Balance zwischen Sensitivität und konfirmatorischen Untersuchungen optimiert werden. DNA-Mutationsanalysen führen zur zusätzlichen Identifikation von gesunden Heterozygoten (ca. 2 - 10 pro entdeckten Fall), so dass zusätzlicher humangenetischer Beratungs- bzw. Regelungsbedarf entsteht. Die mit dem Screeningprogramm verbundene Intention der Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts kann bei Einhaltung des Screeningprotokolls erreicht werden.

Die Recherche zur IRT-PAP-Strategie (PAP: pankreatitis-assoziiertes Protein) enthält Erkenntnisse aus 7 Publikationen (5 Studien) in vier Ländern (2x Deutschland, Frankreich, Niederlande, Tschechien). Aus Deutschland liegen Erkenntnisse aus Ostsachsen und aus der Region um Heidelberg vor. Die Screeningstrategien sind heterogen aufgebaut und daher schwer zu vergleichen. Der Anteil der aufgrund von IRT+PAP-Test im Screening positiven Kinder, die zur weiteren Diagnostik einbestellt wurden, lag zwischen 0,12 und 0,24%. Die Ergebnisse zur Sensitivität bzw. Spezifität reichen von 76,2 - 100% bzw. von 99,8 - 99,9%. Für Ostsachsen und Frankreich liegen keine Ergebnisse zur Testgenauigkeit vor. Das bisher einzige Land, das eine IRT-PAP-Screeningstrategie (mit DNA-Test und Failsafe) eingeführt hat, sind die Niederlande.

Für die Bewertung des Ernährungszustands als prognostischen Faktor des Langzeitüberlebens standen Daten aus CF-Registern, Querschnittsstudien und Kohortenstudien (überwiegend retrospektiv) zur Verfügung. Die Auswertung der Studien ergibt einen Hinweis für eine reduzierte Mortalität durch Screening. Hierbei handelt es sich um eine indirekte Verknüpfung von Studienergebnissen. Ein kausaler Nachweis lässt sich auf der Basis der vorhandenen Evidenz nicht zeigen.<sup>11</sup>

Es finden sich in den 27 ausgewerteten Publikationen nur wenige Aussagen zum Schadenpotential des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose. In 3 Publikationen finden sich lediglich in der Diskussion unspezifische Verweise darauf, dass durch das Screening milde bzw. asymptomatische Formen der Mukoviszidose identifiziert werden könnten und ggf. eine Übertherapie resultieren könnte. Dies wurde in einer Publikation adressiert, der Verdacht ließ sich aber nicht erhärten. Die Arbeitsgruppe der Wisconsin-Studie beschäftigt sich in mehreren Publikationen mit dem Gruppenunterschied bei den *P. aeruginosa*-Infektionen zu Ungunsten der gescreenten Mukoviszidose erkrankten Kinder. Hieraus wird die Forderung abgeleitet, effektive Hygienestandards einzuführen, um eine

<sup>10</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 8.3.2

<sup>11</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 8.5.2

Übertragung von *P. aeruginosa* auf bisher nicht infizierte Kinder aus dem Screeningprogramm zu vermeiden. Dieses Risiko wird in zwei anderen Publikationen aufgegriffen, dort wurde aber kein erhöhtes Infektionsrisiko für gescreente erkrankte Kinder berichtet. Ebenfalls aus der Wisconsin-Studie resultieren zwei Publikationen, die sich mit psychosozialen Aspekten des Screenings sowie Auswirkungen falsch-positiver IRT-Tests beschäftigen. Die Zeitspanne der Unsicherheit zwischen (falsch-)positivem IRT-Test und dem Schweißtest wurde mit 3 Tagen angegeben, die für die Eltern mit großer Besorgnis verbunden ist, aber auch mit der Gewissheit, die Krankheit vermeintlich rechtzeitig entdeckt zu haben. Allerdings zeigte sich ein erhöhter Aufklärungsbedarf für Eltern, deren Kinder als heterozygote Träger im DNA-Test identifiziert wurden.

Anhand der in dem Bericht zum Neugeborenen-Screening ausgewerteten Studien gibt es keine eindeutigen Belege für einen Schaden des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose. Allerdings lassen sich Ansatzpunkte finden, die bei der Implementation eines Screeningprogramms zu beachten sind.

Im Zusammenhang mit der Bekanntmachung des Teilberatungsthemas ‚Screening auf Mukoviszidose‘ wurden erste Stellungnahmen eingeholt. Diese 4 Stellungnahmen setzen sich, mit einer Ausnahme (LMU, Prof Roscher), lediglich mit Teilaspekten des Fragenkatalogs auseinander (siehe B 12 Anhang 1.4). Hinsichtlich der Nutzenbewertung erbrachte die Auswertung der Stellungnahmen bzw. der zitierten Studien keine zusätzlichen Erkenntnisse.

### **B-3.2 Zusammenfassung der Nutzenbewertung<sup>12</sup>**

Die Evidenzlage für eine Nutzenbewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose ist trotz des Vorliegens randomisiert-kontrollierter Screeningstudien mit einer Beobachtungszeit von max. 16 Jahren nicht befriedigend. Die Validität der Wisconsin-Studie, die in Aufbau, Größe und Nachbeobachtungszeit die valideste Studie zur Beantwortung dieser Frage darstellt, war durch die ungleiche Verteilung der Genotypen mit schlechter Prognose in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Auch die sechs anderen kontrollierten Studien wiesen z.T. erhebliche Mängel und damit nur eine eingeschränkte Validität auf.

Die Wisconsin-Studie zeigt einen signifikanten positiven Einfluss auf die körperliche Entwicklung der an Mukoviszidose erkrankten Kinder durch die frühe Diagnose im Neugeborenen-Screening. Auch die drei Studien der Evidenzstufen II und III, die diesen Endpunkt untersuchten, zeigten einen positiven Effekt des Screenings auf die körperliche Entwicklung, zumindest in einigen Operationalisierungen dieser Variable. Die Wales-Studie als zweite Evidenzstufe I Studie dieses Reviews fand dagegen keinen Unterschied in der körperlichen Entwicklung. Die gemeinsame Datenlage kann als Hinweis auf einen positiven Effekt eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose auf die körperliche Entwicklung der betroffenen Kinder gewertet werden. Inwieweit diese Unterschiede klinisch relevant sind, lässt sich aus den Studien nicht ableiten. Die Wisconsin-Studie zeigt einen negativen Effekt des Screenings auf das Alter der Erstbesiedelung mit *P. aeruginosa* und auf den Zustand der Lunge im Röntgenbild. Dieser negative Effekt lässt sich plausibel durch die besondere Situation in der Studie erklären, in der die Hälfte der Kinder in einem Zentrum mit schlechten hygienischen Bedingungen behandelt wurde. Die Ergebnisse der Studien der Evidenzstufen II und III sind inkonsistent. Eine belastbare Aussage über einen Effekt des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose auf die Entwicklung der Lungenfunktion betroffener Kinder lässt sich daher nicht treffen. Der Einfluss eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose auf die kognitive Entwicklung und die Lebensqualität betroffener Kinder konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Ein positiver Effekt auf die stationäre Behandlungshäufigkeit im ersten Lebensjahr wurde in zwei Studien nachgewiesen. Eine Senkung der Mortalität der betroffenen Kinder konnte in keiner Studie valide nachgewiesen werden. Hierzu hat allerdings auch die deutliche Verlängerung der Lebenserwartung der

<sup>12</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 10

betroffenen Kinder durch neue, verbesserte Therapiemöglichkeiten beigetragen. Aufgrund der derzeitigen Evidenzlage kann ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen. Der Nutzen des Screenings für andere patientenrelevante Endpunkte, insbesondere für die Mortalität und die Lungenfunktion, ist nicht ausreichend belegt. Ein Schaden des Screenings durch eine frühere Infektion mit *P. aeruginosa* kann unter mangelnden hygienischen Bedingungen nicht ausgeschlossen werden. Für ein Screening auf Mukoviszidose stehen verschiedene Kombinationen von Testverfahren zu Verfügung, die bei Einhaltung des jeweiligen Screeningprotokolls eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts erlauben. Die Teststrategie „IRT alleine“ ist nicht empfehlenswert, da keine ausreichende Sensitivität erreicht werden kann und die Anzahl Falschpositiver und damit die Anzahl der erforderlichen Schweißtests hoch ist. Die Kombination mit einem weiteren Test (zweiter IRT, PAP, DNA-Mutationsanalyse) kann die Sensitivität und den PPV deutlich erhöhen. Zu IRT-PAP-Strategien liegen Erkenntnisse aus 5 Studien in vier Ländern (2x Deutschland, Frankreich, Niederlande, Tschechien) vor. Die Screeningstrategien sind heterogen aufgebaut und daher schwer zu vergleichen. Wesentliche Unterschiede finden sich u.a. im Studiendesign, in den Screeningstrategien und bei der Berücksichtigung von Kindern mit MI in der Auswertung. Der Anteil der aufgrund von IRT+PAP positiven Kinder, die zur weiteren Diagnostik einbestellt wurden, lag zwischen 0,12 und 0,24%. Die Ergebnisse zur Sensitivität bzw. Spezifität reichen von 76,2 - 100% bzw. von 99,8 - 99,9%. Das bisher einzige Land, das eine IRT-PAP-Screeningstrategie (mit DNA-Test und Failsafe) eingeführt hat, sind die Niederlande. Je nach Ausgestaltung der nachfolgenden Tests (zweite Screeningstufe, failsafe-Verfahren) kann die Zahl der erforderlichen konfirmatorischen Schweißtests reduziert bzw. die Balance zwischen Sensitivität und konfirmatorischen Untersuchungen optimiert werden. DNA-Mutationsanalysen führen jedoch zur zusätzlichen Identifikation von gesunden Heterozygoten (ca. 2 - 10 pro entdeckten Fall), so dass zusätzlicher humangenetischer Beratungs- bzw. Regelungsbedarf entsteht.

#### **B-4 Sektorenübergreifende, einheitliche Bewertung der medizinischen Notwendigkeit**

Die Inzidenz der Mukoviszidose für Deutschland wird in der Publikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 2004 „The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis“ mit 1: 3.300 angegeben. Bei etwa 700.000 Geburten pro Jahr ist somit in Deutschland mit rund 220 betroffenen Neugeborenen zu rechnen.

Aufgrund eines Defekts im sogenannten CFTR-Gen kommt es zur Fehlfunktion eines Proteins, das die Funktion eines Chloridkanals hat. Durch diese Fehlfunktion wird die Viskosität von Körpersekreten erhöht und in Folge dessen kommt es zu unterschiedlichen Funktionsstörungen der betroffenen Organe. Pulmonale Symptome sind chronischer Husten, Bronchiektasien, häufig wiederkehrende Lungeninfekte und schwere Lungenentzündungen. Akute und chronische bakterielle Infektionen führen zu einer zunehmenden Schädigung der Atemwege und des Lungengewebes. Das Ausmaß der pulmonalen Erkrankung ist der kritische Faktor, der die Lebenserwartung und Lebensqualität bestimmt. Der Verlust der Lungenfunktion ist die häufigste Todesursache. Im Magen-Darm-Trakt stehen meist die Symptome der exokrinen Pankreasinsuffizienz (Fettstuhl, große Stuhlmengen, Blähungen, Bauchschmerzen, aufgetriebenes Abdomen) im Vordergrund, folge dieser Insuffizienz sind häufig Entwicklungsstörungen. Die endokrine Funktion des Pankreas ist bei ca. 50% der erwachsenen Patienten gestört. 10 - 15% aller Patienten weisen einen manifesten Insulinmangeldiabetes auf (sog. sekundärer Diabetes). Bei etwa 10 - 15% aller erkrankten Kinder tritt kurz nach der Geburt ein Darmverschluss durch einen extrem zähen ersten Stuhl (Mekoniumileus, MI) auf. Durch Störung der Sekrete der Geschlechtsorgane besteht bei erkrankten Männern meist Unfruchtbarkeit bei meist normaler Spermienbildung.

In der Regel werden die betroffenen Kinder innerhalb des ersten Lebensjahres klinisch auffällig. Die Symptome und deren Schwere sind allerdings abhängig von der zugrunde liegenden Mutation. Menschen mit wenig beeinträchtigenden Mutationen können durch

häufig rezidivierende Pankreatitiden auffallen. Bei schwerwiegenden Mutationen können alle beschriebenen Symptome auftreten. Wenn kein Geschwisterkind betroffen ist, wird der Verdacht auf das Vorliegen einer Mukoviszidose klinisch begründet. Bei Verdacht auf Mukoviszidose wird i.d.R. zunächst ein Schweißtest durchgeführt. Bei grenzwertigen oder nicht eindeutigen Ergebnissen des Schweißtests können Genotypanalysen oder eine Potentialdifferenzmessung die Diagnose sichern. Ein Standard-Screening aller Neugeborenen auf Mukoviszidose wird in Deutschland derzeit nicht durchgeführt.

Eine kausale (ursächliche) Therapie gibt es derzeit nicht. Allerdings können Symptome durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert werden, sodass die Lebenserwartung kontinuierlich steigt. Während bis Mitte des 20. Jahrhunderts die meisten Erkrankten bereits im Säuglings- oder frühen Kindesalter starben, liegt der Median der Überlebenschance derzeit bei etwa 39 Jahren (Wissenschaftlicher Beirat „Qualitätssicherung Mukoviszidose“, 2012). Wesentliche Elemente der Therapie sind das Ausscheiden des Schleims mit Hilfe von Krankengymnastik und Inhalationstherapie, die Vermeidung und Therapie der häufigen Atemwegsinfektionen und die ausreichende Zufuhr von Energie, Enzymen und Vitaminen.

Aufgrund der großen Variationsbreite in der Ausprägung der Symptomatik ist eine zuverlässige Diagnose anhand der Symptome problematisch. Mit einem Mukoviszidose Screening bei Neugeborenen sollen Kinder früher identifiziert werden, die aufgrund der klinischen Symptome ansonsten erst später diagnostiziert würden. Hierdurch soll eine im Durchschnitt früher einsetzende Therapie erreicht werden. Ein MI – und mögliche Todesfälle in Folge eines MI – können durch ein Neugeborenen-Screening allerdings nicht verhindert werden. Nach derzeitiger Evidenzlage kann ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen.

Nach derzeitiger Evidenzlage kann ein Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen. Aus einer indirekten Verknüpfung von Studienergebnissen gibt es einen Hinweis, dass der Ernährungszustand ein prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben ist. Eine direkte Evidenz für die Senkung der Mortalität und die Verbesserung der Lungenfunktion durch ein Mukoviszidose-Screening gibt es allerdings nicht.

Die in dem Bericht ausgewerteten Studien ergeben keine eindeutigen Belege für einen Schaden des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose. Das Schadenspotential des Screenings, beispielsweise durch falsch-positive Befunde, Identifikation von milden Verlaufsformen oder Carrier, kann durch die Ausgestaltung des Screeningprogramms minimiert werden. Ein Schaden durch eine frühere Infektion mit *Pseudomonas Aeruginosa* bei gescreenten Kindern gegenüber nicht gescreenten Kindern wurde vor 20 Jahren in einem Einzelfall gezeigt, ist unter den standardisierten hygienischen Bedingungen heute jedoch vermeidbar.

## **B-5 Recht auf Nichtwissen**

Bei einem Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose mit einer Testkombination aus IRT-, PAP-Test und DNA-Mutationsanalyse werden auch Personen identifiziert, die **nur eine** Mutation auf dem CFTR-Gen eines Allels tragen und nicht an Mukoviszidose erkrankt sind. Diese Personen sind **heterozygote Träger** einer CFTR- Mutation (Anlageträgerschaft). Eine therapierbare Erkrankung liegt dann vor, wenn beide Allele des CFTR-Gens eine Mutation aufweisen. Durch alle in der Nutzenbewertung dargestellten Screeningstrategien ist das Recht auf Nichtwissen bezüglich der oben beschriebenen Anlageträgerschaft gewahrt. Durch das 3-stufige Screeningverfahren kann die Anzahl der identifizierten heterozygoten Träger minimiert werden. Auf der einen Seite muss sichergestellt sein, dass es sich tatsächlich um **gesunde** Träger der Mutation handelt und nicht nur eine nicht-identifizierte aber vorhandene

zweite Mutation vorliegt (was das Vorliegen der Erkrankung bedeuten würde). Auf der anderen Seite hat jeder gesunde Träger, der durch das Screening identifiziert wird, ein Recht auf Nichtwissen bezüglich der Anlageträgerschaft. Auch wenn sich durch das Failsafe-Verfahren die Anzahl der Schweißtests etwas erhöht, wird mit diesem Vorgehen die Sensitivität des Screenings verbessert und das Recht auf Nichtwissen (auf Grund von weniger durchgeführten DNA-Mutationsanalysen) besser gewahrt.

Da die Screeningstrategie eine DNA-Mutationsanalyse vorsieht, fordert das GenDG im Abschnitt 2 § 7 eine entsprechende vorherige Aufklärung. Die Eltern (Personensorgeberechtigten) des Neugeborenen sind entsprechend vor der Durchführung eingehend und mit Unterstützung einer Elterninformation durch die verantwortliche Ärztin oder den verantwortlichen Arzt, gemäß GenDG Abschnitt 2 § 7, aufzuklären.

Die Aufklärung umfasst insbesondere Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung. Da das Screening auf Mukoviszidose eine DNA-Mutationsanalyse beinhalten kann, ist im Zuge der Aufklärung mitzuteilen, dass Informationen über eine mögliche Anlageträgerschaft im Rahmen des Screenings zwar ggf. ermittelt, jedoch nicht mitgeteilt werden.

Nach der Aufklärung ist eine angemessene Bedenkzeit bis zur Entscheidung über die Einwilligung einzuräumen. Die Einwilligung umfasst alle Bestandteile der Untersuchung und den Umfang der mit der Filterpapierkarte weiterzugebenden personenbezogenen Daten. Die Einwilligung zum bzw. die Ablehnung des Screenings hat gegenüber der Ärztin oder dem Arzt zu erfolgen, die oder der die Aufklärung durchgeführt hat und ist mit der Unterschrift zumindest eines Elternteiles (Personensorgeberechtigten) zu dokumentieren. Die Eltern erklären mit ihrer Einwilligung zum Screening, dass personenbezogene Daten an die Labore übermittelt werden dürfen. Als Nachweis der vorliegenden Einwilligung gegenüber dem durchführenden Labor gilt auch das Ankreuzen des entsprechenden Feldes auf der Filterpapierkarte. Die Einwilligung kann jederzeit schriftlich oder mündlich, mit Wirkung für die Zukunft gegenüber der aufklärenden Person, widerrufen werden.

Aufgrund der Beratungen zum Bericht der FB Med wird folgendes Verfahren vorgeschlagen. Bei allen Neugeborenen (ohne MI) wird in einem ersten Schritt eine biochemische Untersuchung des IRT durchgeführt. Dieser Test gilt als positiv, wenn der Wert größer oder gleich der 99,0 Perzentile ist. Bei einem IRT-Wert  $\geq$  der 99,0 Perzentile und  $<$  der 99,9. Perzentile wird in einem zweiten Schritt aus derselben Blutprobe ein PAP-Test durchgeführt. Ist dieser größer oder gleich 1,6  $\mu\text{g/l}$  erfolgt in einem dritten Schritt aus dieser Blutprobe eine genetische Untersuchung auf Mutationen im CFTR-Gen. Wird mindestens eine Mutation detektiert gilt das Screeningergebnis als positiv und die Durchführung eines Bestätigungstest (i.d.R. Schweißtest) wird empfohlen. Dies sollte möglichst in einer Einrichtung erfolgen, die über besondere Erfahrung in der Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose verfügt. Ist der IRT-Wert größer oder gleich der 99,9. Perzentile ist das Screening auf Mukoviszidose bereits nach der 1. Stufe positiv. Circa jedes 13. Kind mit einem positiven IRT-Wert liegt bei dem empfohlenen Screening-Algorithmus direkt über der 99,9. Perzentile und ist unabhängig von einer etwaig in dem Gentest detektierten Mutation positiv. So werden auch Patienten mit selteneren Mutationen nicht benachteiligt. Auch wenn sich durch diese Failsafe-Verfahren die Anzahl der Schweißtests etwas erhöht, wird mit diesem Vorgehen die Sensitivität des Screenings verbessert und das Recht auf Nichtwissen (auf Grund von weniger durchgeführten DNA-Mutationsanalysen) besser gewahrt.

Ein positives Screeningergebnis basiert auf zwei möglichen Konstellationen: 1. einem IRT-Wert oberhalb der 99,9. Perzentile oder 2. einem Nachweis mindestens einer Mutation im CFTR-Gen. Aus dieser Untersuchungsfolge allein kann keine Aussage über ein familiäres Risiko abgeleitet werden, da für ein positives Screeningergebnis nicht zwingend eine Mutation vorliegen muss. Das Recht auf Nichtwissen bzgl. der Trägerschaft einer Mutation auf dem CFTR-Gen im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose ist somit sichergestellt.

Vom G-BA wird kein ein Carrier-Screening (Anlageträgerschaft) beschlossen. Die im Bericht der FB Med dargestellte Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf ein Neugeborenen-Screening auf den homozygoten Zustand mit derselben oder unterschiedlichen CF-Mutationen. Im Screening sollen Kinder diagnostiziert werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit in ihren ersten Lebensjahren Symptome einer Mukoviszidose entwickeln werden.<sup>13</sup>

Der G-BA berät über Früherkennungsuntersuchungen gemäß § 25 Absatz 3 SGB V unter der Voraussetzung, dass es sich um Krankheiten handelt, die wirksam behandelt werden können, die Vor- und Frühstadien durch diagnostische Maßnahmen erfassbar sind, die Krankheitszeichen medizinisch-technisch genügend zu erfassen und ausreichend Ärztinnen und Ärzte vorhanden sind, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eingehend zu diagnostizieren und zu behandeln.

## **B-6 Qualitätssicherung (QS) / Evaluation / Dokumentation**

Aufgrund der Beratungen in der AG Kinder-Richtlinien soll festgelegt werden, dass die eindeutige Zuordnung der Proben und der Ergebnisse des Screenings auf Mukoviszidose zu dem jeweiligen Neugeborenen sichergestellt werden muss.

Die berufsrechtlichen Anforderungen an die persönliche Erbringung von Laborleistungen, insbesondere für die regelmäßige Überprüfung der ordnungsgemäßen Laborgerätewartung und -bedienung durch das Laborpersonal, die persönliche Erreichbarkeit und die persönliche Überprüfung der Plausibilität der erhobenen Laborparameter nach Abschluss des Untersuchungsganges im Labor und § 5 GenDG sind zu beachten. Auf die Richtlinien der Bundesärztekammer zur QS laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen wird hingewiesen.<sup>14</sup>

Soweit der G-BA mit der entsprechenden Regelungskompetenz ausgestattet ist, wurden im § 12 Abs. 3 des Richtlinien-Änderungsentwurfes Vorgaben zum Trackingverfahren vorgegeben und somit den Abschnitten IV.1 und IV.5 der GEKO-Richtlinie entsprochen.<sup>15</sup>

Des Weiteren wurde diskutiert, dass die Screeninglabor im ersten Quartal jeden Jahres der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung einen Qualitätsbericht über ihre im vorangegangenen Jahr erbrachten Leistungen vorlegen sollen. Orientierend an QS-Maßnahmen einzelner Bundesländer (z.B. Bayern) soll der Bericht Angaben zu

- der Zahl der untersuchten Proben
- der Zeitspanne zwischen Probeneingang und Mitteilung des Screeningbefundes an den Einsender
- die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsschritte
- die Anzahl und Art der mitgeteilten Screeningergebnisse
- die Anzahl der aufgrund auffälliger Konfirmationsdiagnostik angeforderten und mitgeteilten DNA-Mutationsanalysen enthalten

Diese Berichte sollen den Krankenkassen und dem G-BA zur Verfügung gestellt werden, so dass auf deren Basis bzw. unterstützend eine Evaluation vorgenommen werden kann.

---

<sup>13</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013

<sup>14</sup> Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009

<sup>15</sup> 1. Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG  
2. Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG

Die Ärztin oder der Arzt, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat, ist für die Durchführung des Screenings verantwortlich. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet, muss diese/dieser die Eltern über den Anspruch auf ein Mukoviszidose-Screening informieren. Sofern bis zum Alter des Kindes von vier Lebenswochen noch keine ärztliche Aufklärung über ein Screening auf Mukoviszidose erfolgt ist, muss die Ärztin oder der Arzt, die Eltern aufklären und ggf. das Screening auf Mukoviszidose veranlassen. Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen U2 und U3 wird die Durchführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings geprüft. In diesem Zusammenhang wird künftig auch die Durchführung des Screenings auf Mukoviszidose überprüft.

Der Zeitrahmen von vier Wochen für die Durchführung des Mukoviszidose-Screening resultiert auf dem Nachweis erhöhter Trypsinogen-Werte (IRT-Wert) im Serum von Neugeborenen mit Mukoviszidose, die auch unabhängig vom Pankreasfunktionszustand auftreten.<sup>16</sup> Aufgrund obstruierter Pankreasausführungsgänge gelangt Trypsinogen – bei noch teilweise funktionstüchtigem Pankreasgewebe – von der Bauchspeicheldrüse in die Blutbahn. Mit zunehmendem Alter der Patienten nimmt jedoch der initial erhöhte Trypsinogen-Wert in Abhängigkeit vom Grad der progredienten Pankreasdestruktion kontinuierlich ab. Eine IRT-Bestimmung ist nur innerhalb der ersten Lebensmonate aussagekräftig und sinnvoll.<sup>17</sup> Im Rahmen der Wisconsin-Studie wurde gezeigt, dass nach einem Lebensalter von 30 Tagen die IRT-Werte von Gesunden und Patienten überlappten; bei 15 von 36 Kindern mit Mukoviszidose lagen die IRT-Werte nach einem Lebensalter von 30 Tagen unter dem ursprünglichen cut-off.<sup>18</sup> Im Australischen Neugeborenen-Screening Programm wurde festgestellt, dass nach 4 Wochen 1 von 156 Kindern mit Mukoviszidose einen IRT-Wert unterhalb des ursprünglichen cut-off Werts hatte.<sup>19</sup>

In den Beratungen der AG Kinder-Richtlinien wurden weitere QS-Maßnahmen diskutiert, wie zum Beispiel

- die verpflichtende Gewährleistung der Einhaltung der jeweils gültigen Datenschutzbestimmungen in den Laboren
- Restblutproben sind unverzüglich nach Abschluss der Ringversuche zur QS (siehe: Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen), spätestens jedoch nach drei Monaten zu vernichten
- Spätestens drei Jahre nach Inkrafttreten der Richtlinie soll der zuständige Unterausschuss des G-BA den Erfolg des Screenings auf Mukoviszidose prüfen

Wünschenswert ist die Identifikation von QS-Maßnahmen, die dann zur Verbesserung des Screenings auf Mukoviszidose beitragen werden.

## **B-7 Screeningstrategien<sup>20</sup>**

Für ein Screening auf Mukoviszidose werden unterschiedliche Tests und Testkombinationen verwendet. In fast allen Screeningprogrammen wird bei allen Neugeborenen IRT bestimmt. IRT ist ein indirekter Marker für die Schädigung des Pankreas, die bei den meisten Neugeborenen mit Mukoviszidose vorliegt. Allerdings wird dem IRT ein geringer PPV zugeschrieben, da der Test bzgl. Mukoviszidose nicht sehr trennscharf ist. Dies hat zur

---

<sup>16</sup> Crossley et al., 1979

<sup>17</sup> Reinhardt et al., 2001, Cystische Fibrose

<sup>18</sup> Rock et al., 1990, Pediatrics

<sup>19</sup> Wilcken et al., 1987, Excerpta Medica

<sup>20</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 8.5.4



Folge, dass viele falsch-positive Befunde entstehen und durch einen Bestätigungstest abgeklärt werden müssen. Als Bestätigungstest/Goldstandard wird allgemein der sog. Schweißtest angesehen. Es handelt sich um die Chloridbestimmung im Schweiß. Da der Bestätigungstest aufwändig und die Wartezeit für die Eltern belastend ist, streben Screeningprogramme an, möglichst wenig Säuglinge einem Schweißtest zuzuführen. In den abklärungsbedürftigen Fällen bei denen ein Schweißtest kein eindeutiges Ergebnis liefert, sind andere Methoden als alternative Konfirmationsdiagnostik nicht ausgeschlossen.

Um die Anzahl der Falsch-Positiven und damit auch die Anzahl der unnötigen Bestätigungstests zu reduzieren, wird IRT in vielen Screeningprogrammen (bei positivem Ergebnis) durch einen zweiten Test ergänzt. Diese zweite Untersuchung ist häufig eine DNA-Analyse. Allerdings entsteht bei der Anwendung einer DNA-Analyse das Problem, dass auch gesunde Mutationsträger (Carrier) identifiziert werden.  $\Delta F508$  ist die Mutation, die für die meisten Mukoviszidose-Fälle verantwortlich ist. Welche Mutationen außer  $\Delta F508$  durch die DNA-Analyse noch erfasst werden, variiert von Programm zu Programm und ist Gegenstand zahlreicher Studien.

Das PAP wird in einem weiteren Suchtest analysiert. PAP ist ebenfalls nicht spezifisch für Mukoviszidose, aber regelmäßig bei Mukoviszidose erhöht und kann in Kombination mit IRT anstelle von DNA-Mutationsanalysen eingesetzt werden. Hierdurch soll das Problem der Carrier-Detektion reduziert werden, zudem soll PAP Kosten sparen, im Vergleich zur DNA-Analyse. Eine IRT-PAP-Screeningstrategie hat aber den Nachteil, dass die Anzahl der erforderlichen Schweißtests deutlich höher ist als bei IRT-DNA. Nur in den Niederlanden wird der IRT-PAP bereits außerhalb von Studien angewendet – allerdings in Verbindung mit einer DNA-Analyse (Sequenzierung) und mit Failsafe, um so eine möglichst optimale Sensitivität und Spezifität des Screeningprogramms zu erreichen.

Entsprechend den internationalen Empfehlungen wird bei allen Neugeborenen (ohne MI) in einem ersten Schritt eine biochemische Untersuchung des IRT durchgeführt. Dieser Test gilt als positiv, wenn der Wert größer oder gleich der 99. Perzentile ist. Bei einem IRT  $\geq$  der 99. Perzentile und  $<$  der 99,9. Perzentile wird in einem zweiten Schritt aus derselben Blutprobe ein PAP-Test durchgeführt. Ist dieser größer oder gleich  $1,6 \mu\text{g/l}$  erfolgt in einem dritten Schritt aus dieser Blutprobe eine genetische Untersuchung auf Mutationen im CFTR-Gen. Wird mindestens eine Mutationen detektiert gilt das Screeningergebnis als positiv und die Durchführung eines Bestätigungstest (i.d.R. Schweißtest) in anerkannten CF-Einrichtungen (Chloridmessung) wird empfohlen.

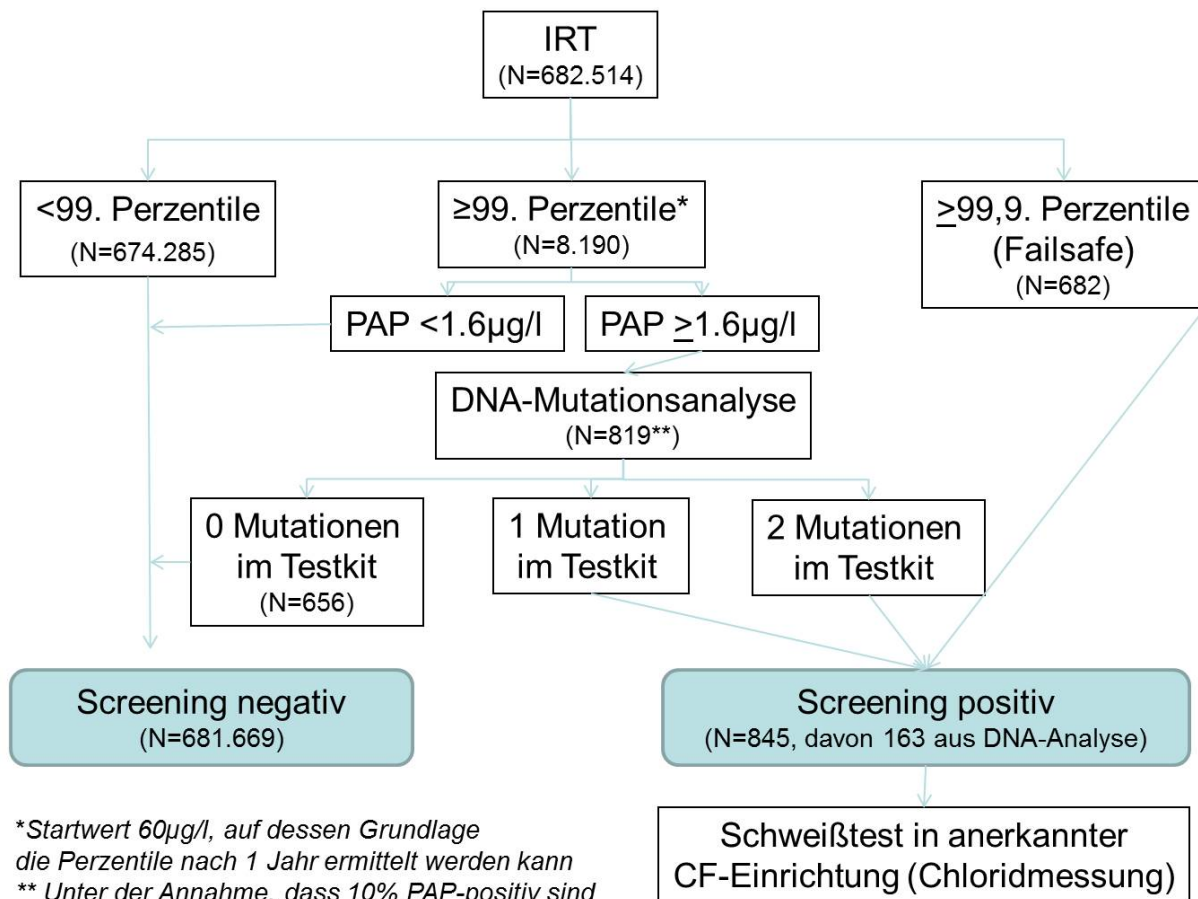


Abbildung1: Darstellung des Algorithmus für ein dreistufiges Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose in Deutschland (N = Anzahl der Neugeborenen/ Jahr). Der Bestätigungstest (Schweißtest) ist nicht Bestandteil des Screenings<sup>21</sup>

## B-8 Einbindung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening

Das Screening auf Mukoviszidose unterliegt den Regelungen des GenDG. Die Teilnahme am Screening ist freiwillig. Die Eltern (Personensorgeberechtigten) werden mit Unterstützung eines Informationsblattes (siehe Anlage X) über Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung aufgeklärt. Gemäß § 9 Abs. 1 Satz 1 GenDG hat die Aufklärung durch eine verantwortliche Ärztin oder einen verantwortlichen Arzt zu erfolgen.

Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt zum selben Zeitpunkt und aus derselben Blutprobe wie das erweiterte Neugeborenen-Screening. Das stellt den Regelfall dar, da hier die Aufklärung gemäß § 9 Abs. 1 Satz 1 GenDG durch eine Ärztin oder einen Arzt erfolgt und die Eltern in dieses Vorgehen eingewilligt haben. Die Blutprobe wird in dem Labor untersucht, das auch das erweiterte Neugeborenen-Screening durchführt. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet und ausnahmsweise das erweiterte Neugeborenen-Screening ohne ärztliche Aufklärung durchgeführt, muss für das Mukoviszidose-Screening eine zweite Blutprobe abgenommen werden.

So ist bis auf wenige Ausnahmen keine zusätzliche Blutentnahme erforderlich und es können die bereits etablierten Strukturen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings genutzt werden.<sup>22</sup>

<sup>21</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013

## **B-9 Merkblatt als Unterstützung der ärztlichen Aufklärung**

### **Information für die Eltern (Personensorgeberechtigte) zur Vorbereitung der mündlichen Aufklärung für die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose**

Liebe Eltern,

zeitgleich mit dem erweiterten Neugeborenen-Screening wird Ihnen eine Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose für Ihr Kind angeboten. Ziel dieser Reihenuntersuchung ist die frühzeitige Diagnose von Mukoviszidose, damit möglichst früh mit einer Behandlung begonnen werden kann und so die Lebensqualität und Lebenserwartung bei Kindern mit Mukoviszidose verbessert wird. Die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose unterliegt den besonderen Regelungen des Gendiagnostikgesetzes. Die nachfolgenden Informationen sollen Ihnen helfen, sich auf ein Aufklärungsgespräch mit Ihrer Ärztin bzw. Ihrem Arzt vorzubereiten.

#### **1. Was ist Mukoviszidose?**

Mukoviszidose (auch Zystische Fibrose, genannt) ist eine erbliche Krankheit, die ungefähr 1 von 3.300 Kindern betrifft. Eine Genveränderung im so genannten CFTR-Gen führt zu einer Störung des Salzaustausches in Drüsenzellen. Dies wiederum ist Ursache für die Bildung von zähflüssigem Schleim in den Atemwegen und anderen Organen, die sich dadurch dauerhaft entzünden. Die Schwere der Krankheitszeichen kann aufgrund unterschiedlicher Genveränderungen variieren. Häufig ist die Funktion der Bauchspeicheldrüse eingeschränkt. Dadurch sind betroffene Kinder oft untergewichtig und wachsen schlecht. Bei schweren Verläufen kann, infolge von wiederholten schweren Lungenentzündungen, die Lungenfunktion erheblich beeinträchtigt werden.

#### **2. Wie kann Mukoviszidose behandelt werden?**

Zurzeit gibt es keine heilende Therapie bei Mukoviszidose. Allerdings können Krankheitszeichen durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert werden, so dass die Lebenserwartung kontinuierlich gestiegen ist. Die Behandlung der Mukoviszidose besteht aus Inhalationen und Physiotherapie, einer besonders kalorienreichen Ernährung und Medikamenten. Außerdem ist die Durchführung von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in spezialisierten Mukoviszidose-Einrichtungen sinnvoll, um bereits frühe Veränderungen rechtzeitig behandeln zu können.

#### **3. Warum ist eine Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose sinnvoll?**

Die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose ermöglicht eine frühe Diagnosestellung. Mit einem frühen Behandlungsbeginn kann die körperliche Entwicklung der betroffenen Kinder verbessert werden. Damit erhöht sich auch die Chance auf ein längeres und gesünderes Leben.

#### **4. Wie wird die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose durchgeführt?**

Für die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose ist in der Regel keine zusätzliche Blutabnahme notwendig. Die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose erfolgt zur gleichen

---

<sup>22</sup> Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009

Zeit und aus derselben Blutprobe, welche für das Erweiterte Neugeborenen-Screening bei Ihrem Kind abgenommen wird. Diese Blutprobe wird auf eine Filterpapierkarte getropft und an ein Labor geschickt.

Dort wird zuerst das Enzym immunreaktives Trypsin (IRT) bestimmt. Bei einem erhöhten Wert erfolgt aus derselben Blutprobe eine zweite Untersuchung auf ein anderes Enzym, das Pankreatitis-assoziierte Protein (PAP). Sollte das zweite Testergebnis ebenfalls erhöht sein, wird mit einem DNA-Test (Erbgutuntersuchung) nach den häufigsten Genveränderungen, die bei Mukoviszidose auftreten, gesucht. Wenn eine oder zwei Genveränderungen gefunden werden, ist die Reihenuntersuchung positiv.

Sollte bereits der erste Test (IRT) sehr hoch sein, ist die Reihenuntersuchung allein dadurch positiv und es werden die anderen Tests nicht mehr durchgeführt. Die Kombination der Testschritte führt zu einer größtmöglichen Genauigkeit und Sicherheit der Ergebnisse. Sehr selten kann es trotzdem vorkommen, dass ein Kind an Mukoviszidose erkrankt ist und in dieser Früherkennung nicht auffällt.

Entsprechend der gesetzlichen Vorgaben im Gendiagnostikgesetz ist vor der Durchführung der Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose die Aufklärung durch eine Ärztin oder einen Arzt zwingend erforderlich. Wird die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger geleitet, kann die Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose bei Ihrem Kind bis zum Alter von 4 Lebenswochen bei einer Ärztin oder einem Arzt, (beispielsweise bei der U2) nachgeholt werden. Hierzu ist dann die Entnahme einer weiteren Blutprobe notwendig.

Die Blutprobe Ihres Kindes wird nach der Untersuchung vernichtet.

## **5. Wie werden Sie über das Reihenuntersuchungsergebnis informiert und was folgt danach?**

Das Labor teilt dem Einsender (Ärztin/Arzt) der Blutprobe innerhalb von 14 Tagen mit, ob das Reihenuntersuchungsergebnis positiv oder negativ ist. Über ein negatives Reihenuntersuchungsergebnis werden Sie nur auf Ihre ausdrückliche Nachfrage informiert. Bei einem positiven Reihenuntersuchungsergebnis wird sich der Einsender mit Ihnen in Verbindung setzen und Sie an ein spezialisiertes Mukoviszidose-Zentrum überweisen. Dort wird zunächst eine Bestätigungsuntersuchung, zum Beispiel ein sogenannter Schweißtest durchgeführt und alles Weitere mit Ihnen besprochen.

Ein positives Reihenuntersuchungsergebnis bedeutet noch nicht, dass Ihr Kind Mukoviszidose hat. Nur 1 von 5 Kindern mit einem positiven Reihenuntersuchungsergebnis hat tatsächlich Mukoviszidose. Zur weiteren Abklärung eines positiven Reihenuntersuchungsergebnisses wird eine Bestätigungsuntersuchung, zum Beispiel der Schweißtest durchgeführt. Dieser ist ungefährlich und schmerzfrei und belastet Ihr Kind nicht. Das Ergebnis des Schweißtests wird Ihnen unmittelbar nach der Untersuchung mitgeteilt. Möglicherweise sind weitere Untersuchungen erforderlich.

## **6. Was kann durch den genetischen Test herausgefunden werden und wie wird mit diesen Informationen umgegangen?**

Ein DNA-Test (Erbgutuntersuchung) wird nur dann durchgeführt, wenn die Ergebnisse der ersten beiden Teststufen erhöht sind. Die Mukoviszidose-spezifische DNA-Untersuchung wird daher nur bei 1 von 800 reihenuntersuchten Kindern gemacht. Bei den meisten Kindern wird kein DNA-Test durchgeführt. Durch diesen DNA-Test werden bei 1 von 5 getesteten Kindern Veränderungen in der DNA festgestellt. Liegen Mukoviszidose-spezifische Veränderungen vor, bedeutet dies noch nicht, dass Ihr Kind Mukoviszidose hat. Es kann sein, dass lediglich eine sogenannte Anlageträgerschaft vorliegt, die nicht zu einer Erkrankung führt, deshalb wird eine Anlageträgerschaft nicht mitgeteilt. Wenn die Bestätigungsuntersuchung auffällig ist, kann Ihre Ärztin oder Ihr Arzt zur Behandlung Ihres

Kindes und mit Ihrer Zustimmung beim Labor das Ergebnis der DNA-Untersuchung abfragen.

Bei einem positiven Reihenuntersuchungsergebnis wird Ihnen eine genetische Beratung angeboten, damit Sie sich ausführlich über die Bedeutung dieses Ergebnisses informieren können.

## **7. Sie entscheiden für Ihr Kind!**

Die Teilnahme an der Mukoviszidose-Reihenuntersuchung ist freiwillig. Die Kosten der Untersuchung werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.

Die Ergebnisse der Untersuchung unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und dürfen nicht ohne Ihre Einwilligung an Dritte weitergegeben werden. Das durchführende Labor übermittelt die Ergebnisse direkt der verantwortlichen Person, die beauftragt ist, Sie bei einem positiven Befund zu kontaktieren. Sie haben das Recht Ihr Einverständnis zur Mukoviszidose-Reihenuntersuchung jederzeit zu widerrufen.

Eine Entscheidung für oder gegen eine Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose sollte auf der Basis fundierter Informationen getroffen werden. Sie haben immer die Möglichkeit, Ihre Fragen mit Ärztinnen oder Ärzten zu besprechen.

Ihr Einverständnis umfasst nur die Durchführung der Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose sowie die Weitergabe der hierfür erforderlichen personenbezogenen Daten.

Wir sind mit der Durchführung der Reihenuntersuchung auf Mukoviszidose und der Übermittlung der hierfür erforderlichen Angaben einverstanden:

Datum, Unterschrift mindestens eines/einer Personensorgeberechtigten

Datum, Unterschrift aufklärende Person

## **B-10 Einbindung in das GenDG / Stellungnahme der GEKO**

Bei Beschlüssen des G-BA, die eine genetische Reihenuntersuchung regeln, ist gemäß § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG) die Stellungnahme der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) in die Entscheidung einzubeziehen. Die GEKO prüft und bewertet anhand der ihr vorgelegten Unterlagen, ob das Anwendungskonzept für die Durchführung der Untersuchung dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik entspricht und die Untersuchung in diesem Sinne ethisch vertretbar ist.<sup>23</sup>

Im Vorfeld der Einholung der GEKO-Stellungnahme wurden inhaltlich Fragen im bilateralen Austausch erörtert. Dazu zählten zum Beispiel:

- Die Regelungskompetenz des G-BA
- Klärung von Begriffsdefinitionen
- Erläuterungen zu QS-Maßnahmen

Das GenDG<sup>24</sup> und die Richtlinien der GEKO<sup>25</sup> wurden bei der inhaltlichen Ausgestaltung des Richtlinienänderungsentwurfs berücksichtigt.

<sup>23</sup> Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009

<sup>24</sup> Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009

Zur Gewährleistung dieser Regelung schlägt die AG Kinder-RL folgenden Verfahrensablauf vor:

Die GEKO wird über die Einleitung des gesetzlichen Stellungnahmeverfahrens gemäß

- a) § 91 Abs. 5 SGB V der Bundesärztekammer,
- b) § 91 Abs. 5a SGB V der Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit
- c) § 92 Abs. 7d Satz 1. Halbsatz SGB V den einschlägigen wissenschaftlichen Fachgesellschaften,
- d) § 92 Abs. 7d Satz 2. Halbsatz SGB V den betroffenen Medizinprodukteherstellern

informiert unter Kennnissgabe der Beschlussvorlagen. Nach Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen und abschließender Prüfung wird der GEKO mit den ggf. überarbeiteten Beschlussvorlagen Gelegenheit zur Stellungnahme gemäß §16 Abs. 2 GenDG gegeben. Nach Auswertung der Stellungnahme der GEKO wird der UA MB abschließend hierzu beraten und eine Empfehlung zur Beschlussfassung an das Plenum weiterleiten.

## **B-11 Zusammenfassung**

Vor der Beschlussfassung des G-BA erfolgt gemäß 2. Kapitel § 13 VerFO ein umfassender Abwägungsprozess unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird die Einführung eines dreistufigen Screenings auf Mukoviszidose gemäß dem beigefügten Richtlinien-Änderungsentwurf empfohlen.

Unter Berücksichtigung der Anforderungskriterien für die Durchführung genetischer Reihenuntersuchung der Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission können die Ergebnisse des Beratungsprozesses wie folgt zusammengefasst werden:

Nach derzeitiger Evidenzlage kann ein Screening auf Mukoviszidose zu einem frühen Zeitpunkt die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen. Aus einer indirekten Verknüpfung von Studienergebnissen gibt es einen Hinweis, dass der Ernährungszustand ein prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben ist. Das Schadenpotential des Screenings, beispielsweise durch falsch-positive Befunde, Identifikation von milden Verlaufsformen oder Carrier, soll durch eine entsprechende Ausgestaltung des Screenings soweit als möglich minimiert werden. Ein Schaden durch eine frühere Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei gescreenten Kindern gegenüber nicht gescreenten Kindern wurde vor 20 Jahren in einem Einzelfall gezeigt, ist aber heute unter den standardisierten hygienischen Bedingungen vermeidbar. Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt im Regelfall wie in den meisten der ausgewerteten Studien aus derselben Blutprobe, die für das Erweiterte Neugeborenen-Screening abgenommen wurde. Der Zeitraum der Untersuchung wird daher durch § 8 der Anlage 2 der Kinder-Richtlinien bestimmt.

Bei Mukoviszidose wird ein Proteindefekt, der zu schwerwiegenden Funktionsstörungen führen kann, durch verschiedene Mutationen im CFTR-Gen verursacht. Allerdings sind nicht alle Mutationen im CFTR-Gen auch krankheitsverursachend. Das gendiagnostische Testkit für das Mukoviszidose-Screening in Deutschland wird nur eindeutig krankheitsverursachende Mutationen enthalten. Die häufigsten krankheitsverursachenden

---

<sup>25</sup> 1. Anforderungen an die Inhalte der Aufklärung bei genetischen Untersuchungen zu medizinischen Zwecken gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG,

2. Anforderungen an die Durchführung genetischer Reihenuntersuchungen gemäß § 23 Abs. 2 Nr. 6 GenDG

Mutationen im CFTR-Gen in Deutschland wurden durch eine Abfrage beim deutschen CF-Register ermittelt. Die Mutationen im CFTR-Gen, nach denen beim Screening auf Mukoviszidose gesucht wird, werden in den Kinder-Richtlinien verbindlich festgelegt.

Das Screening auf Mukoviszidose soll allen Neugeborenen angeboten werden. Eine zuverlässige und frühe Diagnosestellung nur anhand der Symptome kann bei Mukoviszidose aufgrund der großen Variationsbreite in der Ausprägung der Symptomatik unsicher sein. Mit einem Screening soll der Diagnosezeitpunkt vorverlegt werden, damit möglichst früh mit einer Therapie begonnen werden kann. Eine kausale (heilende) Therapie gibt es derzeit für Mukoviszidose nicht. Wesentliche Elemente der Therapie sind die Vermeidung und Therapie häufiger Atemwegsinfektionen, die ausreichende Zufuhr von Energie, Verdauungsenzymen und Vitaminen sowie sekretmobilisierende Maßnahmen. Durch verschiedene Therapieeinsätze können Symptome verbessert oder gelindert, d.h. wirksam behandelt werden, so dass die Lebenserwartung der Betroffenen in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen ist.

Es wird empfohlen, dass die Abklärung eines positiven Screeningbefundes und ggf. die weitere Behandlung in Einrichtungen erfolgt, die über besondere Erfahrungen in der Diagnose und Therapie von Mukoviszidose verfügen. Es wird davon ausgegangen, dass genügend dieser Einrichtungen zur Verfügung stehen, um positive Screeningbefunde abzuklären und ggf. die weitere Behandlung der erkrankten Personen durchzuführen.

Das Mukoviszidose-Screening kann auf verschiedene Arten durchgeführt werden. Durch die serielle dreistufige Kombination von zwei biochemischen Tests (IRT und PAP) mit einer DNA-Mutationsanalyse ist bei hoher Sensitivität die Anzahl der erforderlichen Bestätigungstests sowie die Anzahl der identifizierten heterozygoten Träger gering. Das Screening ist positiv, wenn mindestens eine Mutation vorliegt oder der IRT-Wert  $\geq 99,9$ . Perzentile liegt. In allen andern Fällen gilt das Screening als negativ. Bei einem negativen Screeningbefund werden die Personensorgeberechtigten nur auf ausdrücklichen Wunsch informiert. Zur Wahrung des Rechts auf Nichtwissen wird dem Einsender der Blutprobe und den Personensorgeberechtigten zunächst nur mitgeteilt, dass das Screening positiv oder negativ ist.

Zur Abklärung eines positiven Screening-Befundes wird ein Schweißtest und ggf. alternative Konfirmationsdiagnostik durchgeführt. Die Konfirmationsdiagnostik ist nicht Bestandteil des Mukoviszidose-Screenings. Der Schweißtest ist nicht invasiv. Belastungen können entstehen durch die Wartezeit zwischen der Information über ein positives Screeningergebnis und der Durchführung der Konfirmationsdiagnostik. Liegen ein auffälliger Schweißtest oder eine andere auffällige Konfirmationsdiagnostik vor, gibt das Screening-Labor Einzelheiten zur Mutationsanalyse an die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt weiter, sofern die Personensorgeberechtigten der Weitergabe der Ergebnisse vorher zugestimmt haben. Damit sollen Doppeluntersuchungen im Erkrankungsfall vermieden werden. Die Ergebnisse der Mutationsanalyse werden nicht mitgeteilt, wenn die Konfirmationsdiagnostik eindeutig unauffällig ist, da die Ermittlung des Trägerstatus nicht Zweck des Screenings ist.

Um die Teilnahme am Screening und die Abklärung positiver Screeningbefunde sicherzustellen, gibt es in einzelnen Bundesländern so genannte Tracking-Verfahren. Für ein solches bundeseinheitliches Tracking-Verfahren fehlen derzeit die gesetzlichen Grundlagen. Durch nachfolgende Regelungen soll eine Teilnahme am Screening sowie die nachfolgende Abklärung auffälliger Befunde sichergestellt werden: Die Ärztin oder der Arzt, der die Geburt des Kindes verantwortlich geleitet hat, ist für die Durchführung des Screenings verantwortlich. Wurde die Geburt durch eine Hebamme oder einen Entbindungspfleger verantwortlich geleitet, muss diese/dieser die Eltern über den Anspruch auf ein Mukoviszidose-Screening informieren. Sofern bis zum Alter des Kindes von vier Lebenswochen noch keine ärztliche Aufklärung über ein Screening auf Mukoviszidose erfolgt ist, muss die Ärztin oder der Arzt, die Eltern aufklären und ggf. das Screening auf Mukoviszidose veranlassen. Im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen U2 und U3 wird die Durchführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings geprüft. In diesem Zusammenhang wird künftig auch die Durchführung des Screenings auf Mukoviszidose überprüft.

Das Screening auf Mukoviszidose erfolgt in der Regel zum selben Zeitpunkt und aus derselben Blutprobe, die für das erweiterte Neugeborenen-Screening entnommen wurde. So ist bis auf wenige Ausnahmen keine zusätzliche Blutentnahme erforderlich und es können die bereits etablierten Strukturen des erweiterten Neugeborenen-Screenings genutzt werden. Das Screening auf Mukoviszidose darf nur von einem Labor erbracht werden, das eine Genehmigung für Laborleistungen gemäß Anlage 2 §10 der Kinder-Richtlinien hat. Einzelheiten zur notwendigen Infrastruktur eines Screenings auf Mukoviszidose sind in dem beigefügten Richtlinien-Änderungsentwurf geregelt. Für eine umfassende Aufklärung wurde eine standardisierte Elterninformation erstellt, die ebenfalls Teil der Kinder-Richtlinie ist. Für die kontinuierliche Evaluation der Qualität des Screenings auf Mukoviszidose, werden die die Laborleistungen erbringenden Ärzte verpflichtet dem G-BA und den Krankenkassen jährlich einen Bericht über das Screening zur Verfügung zu stellen.



## B-12 Anhang

### B-12.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens

#### B-12.1.1 Ankündigung des Bewertungsverfahrens im Bundesanzeiger

Abbildung 2

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung** [1556 A]  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**gemäß §91 Abs. 5**  
**des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**über Beratungsthemen**  
**zur Überprüfung gemäß §135 Abs. 1**  
**in Verbindung mit §26 SGB V:**  
**Screening auf Cystische Fibrose (Mukoviszidose)**  
**Vom 13. März 2008**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag in §135 Abs. 1 SGB V neue ärztliche Behandlungsmethoden daraufhin, ob der therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Methode ambulant zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht bzw. verordnet werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die neuen Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 1. Februar 2005 und vom 13. März 2008 wird das folgende Thema beraten:

„Screening auf Cystische Fibrose (Mukoviszidose)“

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesgesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Stellungnahmen zu oben genanntem Beratungsthema sind anhand eines Fragenkatalogs innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mailadresse zu senden:

mukoviszidose@g-ba.de

Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie auf Anfrage an die vorgenannte E-Mailadresse oder per Post an die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Geschäftsführung  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

Siegburg, den 13. März 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende  
Hess

### **B-12.1.2 Fragenkatalog zur strukturierten Einholung von Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens<sup>26</sup>**

Insgesamt wurden fünf Stellungnahmen eingereicht.<sup>27</sup> Die Stellungnahmen wurden in der Tabelle 26 im Bericht der FB Med sinngemäß zusammengefasst.<sup>28</sup>

Die Offenlegung der Interessen findet sich in Tabelle 27.

Ein bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Überarbeitung der Kinder-Richtlinien eingegangenes Schreiben des Deutschen Psoriasis Bund e.V. (Eingang am 02.02.2006) mit der Bitte das Krankheitsbild der Mukoviszidose in den Diskussionen der AG Kinder-Richtlinien mit zu berücksichtigen, wurde nicht als eigentliche Stellungnahme gewertet, die beigefügten Literaturhinweise wurden jedoch in den Literatúrauswahl- und Bewertungsprozess einbezogen.

Zur Strukturierung der Stellungnahmen in Ausrichtung auf die Fragestellungen der AG wurde von der AG ein Fragenkatalog entwickelt, der den Stellungnehmenden zur Verfügung gestellt wurde und in dem darauf hingewiesen wurde, dass die Aussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Im Rahmen des Berichtes zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose wurden Aspekte der QS und Wirtschaftlichkeit (vgl. insbesondere Fragen 12 - 18 des Fragenkataloges) von der FBMed nicht bearbeitet/bewertet. Aufgrund einer transparenten Darstellung wurden die Aussagen der Stellungnehmenden zu diesen Fragen allerdings tabellarisch mit erfasst.

- Frage 1: Sollte ein Screening auf Zystische Fibrose (Mukoviszidose) eingeführt werden? (Begründung, Prävalenz in Deutschland)
- Frage 2: Welche Therapien sind bei der Zystischen Fibrose in ihrer Wirksamkeit belegt und zu welchem Alter des Kindes sollten sie spätestens eingeleitet werden? Welche Faktoren beeinflussen ggf. eine wirksame Therapie?
- Frage 3: In welchem Alter und mit welchem Erfassungsgrad wird derzeit die Zystische Fibrose (Mukoviszidose) diagnostiziert und therapiert?
- Frage 4: Welche Folgen resultieren aus der durch ein Screening auf Zystische Fibrose (Mukoviszidose) bedingten Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung / des Überlebens / der Prognose?
- Frage 5: Welches Ziel soll mit einem Screening auf Zystische Fibrose (Mukoviszidose) erreicht werden?
- Frage 6: Sind Vor- oder Frühstadien der Zystischen Fibrose (Mukoviszidose) durch Screening-Untersuchungen erfassbar?

---

<sup>26</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 9.1

<sup>27</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 9.2

<sup>28</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 9.2

- Frage 7: Welche diagnostische Maßnahme ist für ein Screening geeignet und zu welchem Zeitpunkt soll welcher Screeningtest durchgeführt werden?
- Frage 8: Welcher Nutzen resultiert aus der von Ihnen vorgeschlagenen Maßnahme für welche Zielgruppe und wie lässt sich dieser Nutzen quantifizieren?
- Frage 9: Welche negativen Folgen sind bei einem Screening zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie ihnen bei?
- Frage 10: Vorgehen bei auffälligem Screening-Ergebnis: Welche diagnostischen Verfahren sind allein oder in Kombination zum eindeutigen Nachweis (Abklärungsdiagnostik auffälliger Kinder) geeignet?
- Frage 11: Sind diese diagnostischen Verfahren standardisiert und welche Art der Durchführung gilt derzeit als Goldstandard?
- Frage 12: Sind in Deutschland genügend Ärztinnen und Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um das Screening, die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik und die ggf. erforderliche Therapie durchzuführen?
- Frage 13: Welche Qualitätsvorgaben halten Sie für ein solches CF-Screening für erforderlich?
- Frage 14: Wie sollte ein Screening organisiert sein (Erreichen der Zielgruppen, optimaler Testzeitpunkt, Testintervall, Folgediagnostik, Therapieeinleitung)?
- Frage 15: Wie hoch sind die Kosten der von Ihnen genannten Screening-Testverfahren pro Untersuchung und im Vergleich zueinander?
- Frage 16: Wie hoch sind die Kosten des von Ihnen vorgeschlagenen Screenings pro Untersuchung und pro entdecktem Fall von Zystischer Fibrose?
- Frage 17: Wie hoch schätzen Sie die Gesamtkosten pro Jahr in Deutschland bei Screening aller Neugeborenen/Kinder (Kosten/Nutzen-Abwägung für die Gesamtheit der Versicherten)?
- Frage 18: Welche Kosten-Nutzen-Bilanz ergibt sich aus der Einführung eines Screenings und der rechtzeitig eingeleiteten Therapie gegenüber einem Verzicht auf diese Maßnahme? (Kosten/Nutzen-Abwägung für den einzelnen Patienten)

### B-12.1.3 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens<sup>29</sup>

Aufgrund der Veröffentlichung sind 5 Stellungnahmen zum Beratungsthema eingegangen.

Tabelle 1 Chronologische Übersicht über die eingereichten Stellungnahmen zum Thema „Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose)“

Organisation	Ansprechpartner	Eingang	Antworten auf Fragen	Aussagen durch Literatur gestützt
Medizinische Hochschule Hannover Institut für Humangenetik Zentrum Pathologie, Forensik und Genetik	Herr Professor Dr. med. Jörg Schmidtke	24.06.2008	6, 7, 9, 12, 15-18	nein
Roche Pharma AG	Herren Dr. Peter Haiß und Dr. Ulrich Alshutz	07.07.2008	1-10, 12, 18	ja (19 Quellen)
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)	GfH Vorsitzender Prof. Dr. med. André Reis	23.07.2008	9	ja (2 Quellen)
Klinikum der LMU Universität München	Univ. Prof. Dr. Adelbert Ro- scher, Leiter, Forschungszentrum der Univ.-Klinikum	25.07.2008	1-18	ja (41 Quellen)
Geschäftsstelle BVDH e.V. (Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V.)	Dr. Wera Hofmann, Leiterin der Geschäftsstelle	25.07.2008	1, 3, 6-13, 15, 16	ja (4 Quellen)

### B-12.1.4 Wesentliche Inhalte der Stellungnahmen zum Thema Screening auf Mukoviszidose<sup>30</sup>

Die Stellungnahmen setzen sich mit einer Ausnahme (LMU, Prof. Roscher) jeweils mit einem Teil des Fragenkatalogs auseinander (siehe Tabelle 26 des Berichts der FB Med). Hinsichtlich der Nutzenbewertung erbrachte die Auswertung der Stellungnahmen bzw. der zitierten Studien keine zusätzlichen Erkenntnisse.

### B-12.1.5 Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose

Der Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013 ist im Anhang der Zusammenfassenden Dokumentation.

<sup>29</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 9.2

<sup>30</sup> Bericht zum Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose - 4. ergänzte Fassung – vom 8. Mai 2013, Abschnitt 9.3

## **C Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit in der vertragsärztlichen Versorgung**

### **C-1 Einleitung**

Entsprechend der zweigliedrigen Bewertung einer Methode ist gemäß 2. Kapitel § 7 lit. b) VerfO eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit und Notwendigkeit im Versorgungskontext durchzuführen (zur sektorübergreifenden Bewertung des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit gemäß 2. Kapitel § 7 lit. a) VerfO wird auf Kapitel B: Sektorenübergreifende Bewertung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit verwiesen).

### **C-2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit**

### **C-3 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit**

## **D Stellungnahmeverfahren nach 1. Kapitel 3. Abschnitt VerfO**

### **D-1 Würdigung der Stellungnahmen nach 1. Kapitel § 13 VerfO**

### **D-2 Dokumentation des Stellungnahmeverfahrens**

## **E Gesamtbewertung**

Der Beschlussfassung des G-BA soll gemäß 2. Kapitel § 13 VerfO ein umfassender Abwägungsprozess vorausgehen, der unter Einbeziehung der wissenschaftlichen Erkenntnisse, insbesondere der nach Evidenzkriterien ausgewerteten Unterlagen erfolgt.

Richtlinienänderung in Prosaform
----------------------------------