

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie:

## Screening von Neugeborenen zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie

Vom 19. Oktober 2017

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Medizinischer Hintergrund</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>Gegenstand der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.3</b>	<b>Nutzenbewertung durch das IQWiG</b> .....	<b>4</b>
	2.3.1 Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts.....	5
<b>2.4</b>	<b>Bewertung der Notwendigkeit</b> .....	<b>8</b>
	2.4.1 Erkenntnisse zum Screening auf Tyrosinämie Typ I im europäischen Ausland	8
	2.4.2 Beratung mit Experten zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines Screenings auf Tyrosinämie Typ I .....	9
	2.4.3 Zusammenfassende Darstellung der medizinischen Notwendigkeit für ein Screening auf Tyrosinämie Typ I .....	11
<b>2.5</b>	<b>Empfehlung für ein Screening auf Tyrosinämie Typ I</b> .....	<b>13</b>
	2.5.1 Notwendigkeit für die Aufnahme von Tyrosinämie Typ I als 13. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening .....	14
<b>3.</b>	<b>Gesetzliche Stellungnahmeverfahren</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V</b> .....	<b>16</b>
<b>3.2</b>	<b>Stellungnahmeverfahren nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG)</b> .....	<b>17</b>
<b>4.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>18</b>
<b>5.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>18</b>
<b>6.</b>	<b>Fazit</b> .....	<b>20</b>
	<b>Anlagen</b> .....	<b>21</b>
<b>1</b>	<b>IQWiG Abschlussbericht; Stand: 02.08.2016</b> .....	<b>21</b>
<b>2</b>	<b>Stellungnahme Fachberatung Medizin; Stand: 28.10.2016</b> .....	<b>21</b>

<b>3</b>	<b>Expertenanhörung vom 21.03.2017 (Zusammenfassung).....</b>	<b>21</b>
<b>4</b>	<b>Übersicht zur Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen, Stand: 12.12.2017</b>	<b>21</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 135 Absatz 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) in Verbindung mit § 25 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. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob eine neue Untersuchung zur Früherkennung von Krankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbracht werden darf.

Der G-BA überprüft derzeit auf Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V vom 14. Mai 2014, ein Screening von Neugeborenen zur Früherfassung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie (nachfolgend: Screening auf Tyrosinämie Typ I) nach § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V i.V.m. § 25 Abs. 3 SGB V und § 26 SGB V.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Mit dem vorliegenden Beschluss wird das Screening auf Tyrosinämie Typ I in das Erweiterte Neugeborenen Screening (ENS) aufgenommen, da hierfür eine positive Entscheidung über Nutzen und Notwendigkeit getroffen wurde. Grundlage der Entscheidung waren die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit eines Screenings auf Tyrosinämie Typ I. Berücksichtigt wurden die Ergebnisse des Abschlussberichts (S15-01; siehe Anlage 1) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), der Stellungnahme der Fachberatung Medizin der Geschäftsstelle des G-BA (Abt. FBMed), Stand: 4. November 2016; (siehe Anlage 2), der Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen ersten Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur, einer gesonderten Expertenanhörung (siehe Anlage 3) sowie der Auswertung der Stellungnahmen im Rahmen des gesetzlich vorgesehenen Stellungnahmeverfahrens.

### **2.1 Medizinischer Hintergrund**

Vorliegend ist eine Entscheidung zum Screening auf Tyrosinämie Typ I bei Neugeborenen getroffen worden.

In Deutschland wird im Rahmen der Kinder-Richtlinie (Kinder-RL) das Erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) durchgeführt. Dieses dient der Früherkennung von Krankheiten, „die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden“ (gemäß §§ 13-28 der Kinder-RL). Die Zielkrankheiten des Screenings sowie der jeweils anzuwendende Test sind in der Kinder-RL festgelegt. Für das Screening wird Blut des Neugeborenen auf Filterpapierkarten aufgebracht und getrocknet. Diese werden sowohl mittels konventioneller Laboruntersuchungsverfahren als auch mit der Tandem-Massenspektrometrie (TMS) analysiert. Mittels der TMS ist die Erfassung des Metaboliten Succinylaceton (SA) als Marker für das Vorliegen einer Tyrosinämie Typ I möglich.

0,9 von 100.000 Kindern werden weltweit mit dieser sehr seltenen, erblich bedingten Stoffwechselerkrankung geboren. Die Krankheit manifestiert sich im frühen Säuglingsbeziehungswise Kindesalter insbesondere durch schwere Schädigungen von Leber und

Nieren. Bei der Tyrosinämie Typ I liegt eine Genmutation vor, die im Ergebnis zu Störungen im Abbau von Tyrosin - bzw. Phenylalanin aus der Nahrung - und zur Bildung schädlicher Stoffwechselprodukte führt: Es sind mindestens vierzig autosomal-rezessiv vererbare Mutationen bekannt, die zu einem Mangel des Enzyms Fumarylacetoacetase (FAA) führen können. Fehlt dieses Enzym, werden die toxischen Stoffe Succinylaceton (SA), Succinylacetoacetat, Fumarylacetoacetat und Maleylacetoacetat gebildet. Diese können zu verschiedenen akuten, subakuten und chronischen Krankheitsverläufen führen, indem sie Leber, Nieren, Gehirn und Nerven schwerwiegend schädigen.

Der bewertete Screeningtest beruht auf der Bestimmung des SA-Spiegels aus (getrockneten) Filterkarten-Blutproben. Da SA nur bei einem Mangel des Enzyms FAA gebildet wird, gilt ein erhöhter SA-Spiegel als pathognomonisch für eine Tyrosinämie Typ I.

Es kann zwischen akuter (neonataler), subakuter und chronischer (infantiler) Tyrosinämie Typ I unterschieden werden. Beim akuten und subakuten Typ können Erbrechen, Blutungen, Sepsis, Hypoglykämien, renale Tubulopathie und akutes Leberversagen in den ersten Lebensmonaten auftreten. Bei chronischer Tyrosinämie Typ I verzögert sich das Erscheinungsbild und es treten im Laufe der ersten Lebensjahre weitere Krankheitssymptome wie Hepatomegalie, Leberzirrhose, Wachstumsstörungen, Rachitis, Hämatomen, Tubulo- und Neuropathie sowie neurologischen Krisen auf. Auch das Risiko hepatozellulärer Karzinome (HCC) steigt. Bei unbehandelten Kindern, die vor dem zweiten Lebensmonat Symptome entwickeln, wurde eine Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 29 % beobachtet (siehe Van Spronsen *et al*, Hepatology 1994). Regelmäßig gelten die Überlebensraten als umso geringer, je früher die Symptome auftreten.

Das Neugeborenen-Screening soll bei erkrankten Kindern eine frühzeitige Diagnostik und unverzügliche Therapieeinleitung ermöglichen. Die Therapie besteht aus einer Kombination von medikamentöser Behandlung mit dem Wirkstoff Nitisinon (NTBC<sup>1</sup>) und einer begleitenden proteinarmen Diät. Seitdem dieses Medikament eingesetzt wird, sind Leber- und Nierentransplantationen nur noch in geringerem Umfang erforderlich, wenngleich sie für einige Patienten weiterhin notwendig sind.

Bei frühzeitiger Diagnosestellung können bei Patienten mit Tyrosinämie Typ I durch den umgehenden Beginn therapeutischer Maßnahmen vor allem Leber- und Nierenschäden verhindert werden, um so das Risiko von Organversagen und -transplantation sowie Tod zu vermindern (siehe 2.3.1).<sup>2</sup>

## **2.2 Gegenstand der Nutzenbewertung**

Die vorliegende Nutzenbewertung hatte zum Ziel, hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ein Screening auf Tyrosinämie Typ I mit keinem Screening zu vergleichen.

## **2.3 Nutzenbewertung durch das IQWiG**

Die Nutzenbewertung der gegenständlichen Screeningmaßnahme wurde anhand der einzelnen Bausteine der Screeningkette durchgeführt. Dazu wurden vergleichende Studien zum Therapiebeginn und Studien zur diagnostischen Güte herangezogen.

---

<sup>1</sup> NTBC, die Abkürzung von 2-(2-Nitro-4-trifluormethyl-benzoyl)-1,3-cyclohexandion

<sup>2</sup> Aus dem IQWiG Abschlussbericht S 15-01

Die Zielpopulation von Studien zum Therapiebeginn bildeten Patienten mit Tyrosinämie Typ I. Die Prüfintervention stellte einen früheren Therapiebeginn dar. Als Vergleichsintervention galt ein späterer Therapiebeginn. Die Diagnosestellung bei Patienten mit früherem Therapiebeginn musste auf die Screeningsituation übertragbar sein. Dazu mussten Patienten im Neugeborenen-Screening identifiziert und / oder die Therapie im ersten Lebensmonat begonnen worden sein. Die eingesetzten Interventionen mussten in Art (NTBC) und Startzeitpunkt (maximal zwei Monate nach Diagnose) dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechen.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),
- Morbidität (z. B. Leberversagen, Lebertransplantation, hepatozelluläres Karzinom, neurologische Krisen),
- Krankenhausaufenthalte,
- Entwicklungsstörungen (z. B. Störungen der kognitiven, psychosozialen, emotionalen, grob- und feinmotorischen Entwicklung),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes (gemessen z. B. durch Proxy-Rating).

Es wurden vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die einen früheren mit einem späteren Therapiebeginn verglichen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Bei Studien zur diagnostischen Güte bildeten Neugeborene die Zielpopulation. Indextest war die Untersuchung von Blutproben unter Verwendung von Filterpapierkarten auf die SA-Konzentration mit der TMS. Referenztest waren die genetische Analyse und / oder die Nachbeobachtung der unauffälligen Befunde. Zielgrößen bildeten personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte. Es wurden diagnostische Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien einbezogen.

### **2.3.1 Darstellung der Ergebnisse des IQWiG-Abschlussberichts**

Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wurde für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

Die Tyrosinämie Typ I stellt eine sehr seltene Erkrankung dar, die Bewertungsmethodik wurde daher entsprechend angepasst. Für die Bewertung der einzelnen Bausteine der

Screeningkette lagen eine Studie zur diagnostischen Güte und drei relevante retrospektive Kohortenstudien zum Therapiebeginn vor. Studien zum grundsätzlichen Vergleich zwischen Therapie und keiner Therapie waren nicht relevant.

Die zur Nutzenbewertung relevanten Studien zum Vergleich früherer vs. späterer Therapiebeginn wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da es sich unter anderem um nicht randomisierte Studien mit entsprechend niedriger Evidenz handelt. Aussagen zum Nutzen auf Basis von Studien mit niedrigerer Evidenzstufe sind nur in Verbindung mit einem dramatischen Effekt<sup>3</sup> möglich. Wird das Verzerrungspotenzial als ‚hoch‘ eingestuft, wird von einer geringen Ergebnissicherheit ausgegangen. Entsprechend muss ein sogenannter dramatischer Effekt vorliegen, um eine Aussage zum Nutzen treffen zu können.

Aus drei Publikationen konnten relevante Daten zu Mortalität und Lebertransplantationen entnommen werden. Masurel-Paulet (2008) gibt auch verwertbare Daten zum HCC an. Unerwünschte Ereignisse wurden lediglich über alle Patienten hinweg beschrieben und konnten so nicht herangezogen werden. Daten zu Leberversagen konnten McKiernan (2015) entnommen werden. Aus Larochelle (2012) konnten auch Daten zu neurologischen Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalten und unerwünschten Ereignissen herangezogen werden.

Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien zum Therapiebeginn sind im Folgenden dargestellt.

#### Mortalität:

Es lagen Daten aus drei Studien vor. Keiner der 24 bzw. drei bzw. zehn Patienten mit früherem Therapiebeginn (Interventionsgruppe) verstarb. Unter den Patienten mit späterem Therapiebeginn (Vergleichsgruppe) wurden null von drei bzw. ein von 39 bzw. ein von sechs (0 % bzw. 3 % bzw. 17 %) Todesfälle berichtet.

#### Leberversagen:

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Leberversagen wurde für keinen Patienten der Interventionsgruppe (null von zehn) beschrieben. Bei drei von sechs (50 %) der Patienten der Vergleichsgruppe trat ein Leberversagen auf.

#### Lebertransplantation:

Es lagen Daten aus drei Studien vor. Bei null von drei bzw. zwei von 39 bzw. einem von sechs (0 % bzw. 5 % bzw. 17 %) der Patienten in den Vergleichsgruppen wurde eine Lebertransplantation nötig. In den Interventionsgruppen wurden keine Lebertransplantation berichtet (null von 24 bzw. null von drei bzw. null von zehn).

#### Hepatozelluläres Karzinom:

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Bei keinem Patienten der Interventionsgruppe (null von drei) und bei einem von 39 (3 %) Patienten der Vergleichsgruppe wurde ein HCC diagnostiziert.

#### Diagnostischen Güte:

Gemäß Angaben aus der Studie La Marca (2011) wurde für den Indextest ein Positiv-prädiktiver Wert (PPV) von 100 % (95 %-KI: [15,8 %; 100 %], bei zwei positiven Testergebnissen) berechnet. Es fehlten notwendige Angaben für die Berechnung von

---

<sup>3</sup> [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf); Kapitel 3.2.2

Sensitivität und Spezifität. Weder eine Sensitivitäts- noch eine Subgruppenanalyse wurden durchgeführt.

Zu den Endpunkten neurologische Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalt und zu unerwünschten Ereignissen lagen Daten aus einer Studie vor.

Zusammenfassend kann aus diesen Daten zum jeweiligen Endpunkt kein dramatischer Effekt dargestellt und somit kein Effektmaß berechnet werden.

Aufgrund einer Nachfrage des G-BA hinsichtlich des vom IQWiG lt. Methodenpapier [Version 4.2] geforderten dramatischen Effekts in den eingeschlossenen retrospektiv vergleichenden Kohortenstudien wurde zusätzlich ein p-Wert vom IQWiG berechnet. Dazu wurde weiter ausgeführt, dass lediglich für den Endpunkt Leberversagen ein p-Wert mit 0,011 nah am geforderten Niveau von 1 % liegt, sodass hier zusätzlich das relative Risiko als Effektschätzer berechnet werden kann. Da die Fallzahl mit  $n=16$  zu gering ist, ist keine hinreichend präzise Schätzung möglich. Somit kann auch für diesen Endpunkt nicht von einem dramatischen Effekt ausgegangen werden.

### **2.3.1.1 Fazit des IQWiG-Abschlussberichts**

Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass mangels aussagekräftiger Evidenz Nutzen oder Schaden des Screenings auf Tyrosinämie Typ I unklar sind.

Da zum Vergleich ‚Screening‘ versus ‚kein Screening‘ keine vergleichenden Kohortenstudien vorlagen, wurden die diagnostische Güte des Screeningtests und der Nutzen einer zeitlichen Vorverlagerung der Behandlung geprüft. Lediglich die Ergebnisse aus einer diagnostischen Testgütestudie und drei retrospektiven vergleichenden Kohortenstudien enthielten berichtsrelevante Ergebnisse. Diese Studienergebnisse zeigten keinen dramatischen Effekt, der aufgrund der geringen Ergebnissicherheit für einen Nutznachweis nötig gewesen wäre.

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

Bei Tyrosinämie Typ I handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit großer Heterogenität in der klinischen Ausprägung. Nach den oben dargestellten Ergebnissen des IQWiG-Abschlussberichtes ist davon auszugehen, dass - ohne frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung - es mit hoher Wahrscheinlichkeit bei betroffenen Kindern zu einer irreversiblen Organschädigung der Leber und / oder der Niere kommt die zum Tode führen kann. In den eingeschlossenen und ausgewerteten Studiendaten zeigt sich - bei insgesamt geringen Fallzahlen - dass bei frühem Therapiebeginn kein Kind in der Interventionsgruppe verstarb. Auch ein Leberversagen, eine Lebertransplantation oder ein HCC wurden im Gegensatz zu den Kontrollgruppen bei keinem Kind in der Interventionsgruppe festgestellt. Auch wenn beispielsweise der geschätzte Effekt in Bezug auf den Endpunkt Leberversagen in einer Studie mit 0 vs. 50 % deutlich und das Ergebnis statistisch signifikant ist, ist bei einer Fallzahl von nur 16 Patienten keine definitive Aussage möglich und ein dramatischer Effekt somit nicht ableitbar. Dies wird als eine Tendenz für einen - vom IQWiG geforderten - dramatischen Effekt interpretiert.

## 2.4 Bewertung der Notwendigkeit

### 2.4.1 Erkenntnisse zum Screening auf Tyrosinämie Typ I im europäischen Ausland

Im Rahmen der Beratung zur medizinischen Notwendigkeit und basierend auf der Stellungnahme der Abt. FBMed zum „Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen“ mit Stand vom 14.06.2016 und dem Beratungsergebnis zum IQWiG-Abschlussbericht „Screening auf Tyrosinämie Typ I bei Neugeborenen“ wurde die Abt. FBMed von der AG Kinder-RL beauftragt insbesondere folgende Aspekte, vor dem Hintergrund, dass das Screening auf Tyrosinämie Typ I bei Neugeborenen u. a. in den Niederlanden, in Norwegen, Österreich und Portugal eingeführt wurde, auszuarbeiten:

- Auf welcher Grundlage haben diese Länder die Entscheidung getroffen?
- Ist in diesem Zusammenhang bekannt, ob ein Evidenzlevel, und wenn ja welches, dieser Entscheidung zu Grunde lag?
- Welche toxischen Stoffe (z. B. Succinylaceton) werden in Blut oder Urin getestet und welche Cut-off-Werte sind angegeben?
- Wann wurden diese Screeningverfahren eingeführt?

Die Abt. FBMed hat zu diesen Fragestellungen eines Screenings auf Tyrosinämie Typ I im europäischen Ausland entsprechende Ausarbeitungen in die Beratung der AG Kinder-RL eingebracht.

Ein Screening auf Tyrosinämie Typ I bei Neugeborenen wird landesweit in acht EU-Mitgliedsstaaten durchgeführt. Dies sind: Dänemark, Estland, die Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden und Ungarn. Bis auf Portugal und Ungarn haben die angefragten Stellen eine Antwort auf die Nachfrage des G-BA übersandt.

Der Start des Screenings variiert in den Ländern (2002-2014). Bis auf Österreich (Tyrosin) wird als Diagnosemarker Succinylaceton verwendet. Für die Detektion im Labor werden von Medizinprodukt-Herstellern standardisierte und zertifizierte Produkte auf dem Markt zur Verfügung gestellt. Es wird einheitlich getrocknetes Blut aus den sogenannten Filterpapier-Stanzlingen mittels TMS untersucht. Hinsichtlich des sogenannten Cut-off-Wertes (Grenzwert, ab dem ein Screeningergebnis auffällig ist) wird ein Bereich von 1,2 µmol/l bis 2 µmol/l von den angefragten Screeningzentren angegeben.

Für die Einführung eines Screenings auf Tyrosinämie Typ I wurden als Entscheidungsgrundlage insbesondere gesundheitspolitische Erwägungen nach den Screeningkriterien von Wilson und Jungner<sup>4</sup> angegeben. Aufgrund der sehr seltenen Krankheit und der damit einhergehenden mangelhaften Studienlage wurde nur auf ein sehr niedriges Evidenzlevel bei der Einführung des Screenings zurückgegriffen. So war in Dänemark ausschlaggebend, dass bei früher Diagnostik von Tyrosinämie Typ I das Risiko und die Entwicklung eines HCC verringert bzw. verhindert werden sollte. In Schweden hingegen konnten Kinder ohne Screening erst mit ca. vier Monaten sicher diagnostiziert werden, was

---

<sup>4</sup> [http://best-health-guide.at/zaeg/screening/Wilson\\_Jungner\\_Criteria1968\\_2003.pdf](http://best-health-guide.at/zaeg/screening/Wilson_Jungner_Criteria1968_2003.pdf)



oftmals mit fulminanten Leberschäden einherging. In den Niederlanden ist das Screening eng an eine jährliche Evaluation geknüpft.<sup>5</sup>

#### **2.4.2 Beratung mit Experten zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines Screenings auf Tyrosinämie Typ I**

Für eine ausführliche Nutzen-Schadensabwägung sowie Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings auf Tyrosinämie Typ I wurde eine Expertenanhörung durchgeführt. Dazu wurden Sachverständige der Gendiagnostikkommission, der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening sowie zweier Studiengruppen aus Deutschland, die zum Screening auf Tyrosinämie Typ I publiziert haben, eingeladen. Im Vorfeld wurden den Experten Fragen zu den Themengebieten Prävalenz, Notwendigkeit, potentieller Nutzen und Schaden, Durchführung und Zeitpunkt eines Screenings (Algorithmus), Abklärungsdiagnostik, erforderliche Therapie sowie weitere Erkenntnisse zu Studien in Deutschland schriftlich - mit der Bitte um Beantwortung - übermittelt.

Die Antworten der Experten (siehe Anlage 3) zur Durchführung und zum Zeitpunkt des Screenings haben verdeutlicht, dass eine Anbindung an das bereits bestehende ENS als notwendig erachtet wird. Hierzu wurde konsentiert ausgeführt, dass kein zusätzliches Screening, sondern eine Integration in das ENS erfolgen soll. Empfohlen wird die Messung von Succinylaceton, das durch den Enzymblock bei der Tyrosinämie Typ I akkumuliert.

Aufgrund einer schriftlichen Rückfrage an den Laborexperthen hinsichtlich der Messunsicherheit von Succinylaceton wurde dargelegt, dass bei der Untersuchung von 1,1 Millionen Neugeborenen zwischen Laboren mit einer Streuung von ca. 25 % gerechnet werden muss. Bei der Etablierung dieses Messverfahrens von Succinylaceton wurde mit einem Cut-off von 7.0 µmol/l (Mittelwert + 4 Standardabweichung) gerechnet. In dieser Analyse wurden sechs Neugeborene mit einer Tyrosinämie Typ I identifiziert. Die gemessenen Konzentrationen an Succinylaceton lagen zwischen 27,1 bis 82,4 µmol/l. In dieser Analyse wurden zwei Neugeborene mit einem falsch-positiven Screeningbefund von 9,1 und 11,7 µmol/l detektiert. Es zeigt sich, dass bei Vorliegen einer Tyrosinämie Typ I weitaus höhere Werte gemessen werden. Falsch-negative Resultate sind nicht bekannt, da es bisher keine Rückmeldung zu älteren Kindern mit einer Tyrosinämie Typ I und unauffälligem Screeningbefund gab. Daher wird von einer hohen Treffsicherheit ausgegangen.

Die Messung des Succinylacetons kann anhand desselben Trockenblutstanzlings erfolgen, welcher im Rahmen des ENS mittels TMS untersucht wird. Bei auffälligem Befund (Cut-off-Wert wurde in den Studien vorab definiert) wird eine zweite Blutprobe aus einem anderen Stanzling derselben Filterpapierkarte gemessen. Dieses Vorgehen entspricht dem bereits etablierten Screening-Algorithmus für das ENS. Nach zwei auffälligen Ergebnissen aus der ersten Blutprobe wird eine zweite Blutabnahme beim Kind durchgeführt. Ist auch die zweite Blutprobe auffällig, werden die Eltern in ein Stoffwechselzentrum zur Abklärungsdiagnostik verwiesen. Dabei wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass eine schnelle, fachkompetente Abklärung und Weiterbetreuung notwendig ist.

Einigkeit bestand darin, dass ein Therapiebeginn bis zum 30. Lebensstag das Outcome der Kinder signifikant verbessert, da anderenfalls *„ein erheblicher Anteil der Kinder bereits schwer*

---

<sup>5</sup> Aus der Stellungnahme der Abt. FBMed zum Stand vom 28.10.2016

*erkrankt oder sogar an akutem Leberversagen verstorben wäre.“ Und weiter „Ein späterer Behandlungszeitpunkt geht zudem mit signifikant erhöhter Langzeit Morbidität und -mortalität, insbesondere HCC, einher.“*

Die Notwendigkeit mit der Behandlung der Tyrosinämie Typ I unbedingt in der Neonatalperiode zu beginnen (< 1 Monat), wurde wie folgt begründet:

*„- ein Behandlungsbeginn erst im Alter von 1- 6 Monaten zeigt ein 2,5 –faches Risiko Lebertumore zu entwickeln, bei Behandlung ab dem 12. Lebensmonat steigt das HCC-Risiko auf das 13-fache*

*- ein Behandlungsbeginn < 1 Monat bzw. in der Neonatalperiode verbessert das Outcome und senkt das Risiko Komplikationen zu entwickeln (Akutes Leberversagen, Rachitis, HCC)*

*- je früher die Therapie beginnt, desto besser ist das Outcome.“ (siehe Anlage 3)*

Unvermeidbar ist eine Zeitverzögerung von bis zu fünf Tagen bis das Ergebnis des Screenings vorliegt sowie die erforderliche Zeit bis anschließend schnellst möglich die Abklärungsdiagnostik in einem Stoffwechselzentrum erfolgt ist. Um den Behandlungsbeginn nicht weiter zu verzögern, sollte die erste Möglichkeit der Einleitung der Diagnostik genutzt werden. Dies ist die Blutabgabe im Rahmen des ENS. Auch kann sichergestellt werden, dass der Screening-Parameter Succinylaceton bereits unmittelbar nach der Geburt mittels TMS messbar ist.

Weiterhin ist ein wichtiges Therapieziel, die Kinder so früh wie möglich an die begleitende diätische Ernährung zu gewöhnen (Ausbildung des Geschmacksinns), die zusätzlich zur medikamentösen Therapie mit NTBC<sup>6</sup> erforderlich ist.

Aus den Studiengruppen wurde berichtet, dass die publizierten Daten im Rahmen des ENS erhoben wurden. Entsprechende Erkenntnisse zur Umsetzung in der Klinik und im Labor liegen vor und haben verdeutlicht, dass die Eilbedürftigkeit für diese Erkrankung vergleichbar mit bereits bestehenden Zielerkrankungen (gemäß § 17 Abs. 1 Kinder-RL) ist, da mit der Abnabelung des Kindes die toxischen Abbauprodukte in den Organen, insbesondere der Leber abgelagert werden. In der Folge treten vorwiegend unspezifische Symptome wie Trinkschwäche und/oder Erbrechen auf. Diese sind differenzialdiagnostisch schwer zuordenbar.

Die zum Zeitpunkt 48. bis zur 72. Lebensstunde vorgenommene Blutentnahme hat lt. Aussagen der Studienleiter bei einem laborspezifisch adäquat eingestellten Cut-off-Wert nahezu keine falschen Screeningbefunde hervorgebracht und somit konnte auch eine unnötige Verunsicherung der Eltern vermieden werden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass dieser Screeningtest keine Nachteile für die Kinder und Eltern mit sich bringt.

Weiterhin haben die Experten die hohe Akzeptanz des ENS verdeutlicht. Nach frühzeitiger Diagnostik einer Tyrosinämie Typ I im Rahmen des ENS entwickelten die Patienten keine wesentlichen Leber- oder Nierenerkrankungen. In den langzeitbeobachteten Fällen haben sich keine geistigen Entwicklungsverzögerungen gezeigt. Die Kinder sind schulfähig. Bei einigen Kindern wurden motorische Einschränkungen diagnostiziert. In der Regel wird eine altersgerechte Entwicklung der aus Screening-Studien detektierten Kinder beobachtet.

Die Experten haben ihre Erkenntnisse mit Literaturquellen belegt. Diese Studien finden sich in Teilen im IQWiG-Abschlussbericht wieder. Beispielsweise wurden die Studien Masurel-Paulet

---

<sup>6</sup> NTBC, die Abkürzung von 2-(2-Nitro-4-trifluormethyl-benzoyl)-1,3-cyclohexandion

(2008), Laroche (2012) sowie McKiernan (2015) in die Bewertung zum Therapiebeginn eingeschlossen. Jedoch wurde die von den Experten zitierte Studie Mayorandan (2014) vom IQWiG mit der Begründung ausgeschlossen.<sup>7</sup>: *„Weder aus der Publikation noch aus den individuellen Patientendaten ließen sich die Dauer und Vollständigkeit der Nachbeobachtung pro Gruppe und die Patientenselektion einschätzen. Daher konnten die Ergebnisse nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.“*

Das Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels TMS soll nach dem Votum der Experten in das Erweiterte Neugeborenen-Screening integriert werden, da bei einer getrennten Blutentnahme zu befürchten ist, dass nicht mehr die gleiche hohe Teilnahmerate am Neugeborenen-Screening erreicht wird. Letztendlich gibt es keinerlei Vorteil durch eine erneute Blutentnahme und auch erhebliche Mehrkosten für das Neugeborenen-Screening.

### **2.4.3 Zusammenfassende Darstellung der medizinischen Notwendigkeit für ein Screening auf Tyrosinämie Typ I**

Bei der Bewertung der medizinischen Notwendigkeit zur Einführung eines Screenings auf Tyrosinämie Typ I hat sich der G-BA maßgeblich mit den international akzeptierten Screeningkriterien von Wilson und Jungner<sup>8</sup> auseinandergesetzt. Diese Kriterien werden weltweit für Entscheidungen zur Einführung von Screening Programmen herangezogen.

Bei einem Screening auf Tyrosinämie Typ I handelt es sich um die Früherkennung einer sehr seltenen Erkrankung mit einer publizierten Prävalenz von ca. 1:100.000 bis 160.000. Daten aus Deutschland deuten auf eine Prävalenz von 1:196.000 hin.

Die Pathophysiologie besteht bereits im ungeborenen Kind. Der Fetus ist jedoch durch den weitgehend ausgleichenden Stoffwechselmetabolismus der Mutter vor pränatalen Schädigungen geschützt. Obwohl die werdende Mutter heterozygot für diese angeborene Stoffwechselstörung ist, reicht die Aktivität der mütterlichen Fumarylacetoacetase in ihrer Leber aus, um ihren eigenen und den Stoffwechsel ihres ungeborenen Kindes im Gleichgewicht zu halten. Dadurch wird die pränatale Anreicherung von toxischen Stoffwechselprodukten verhindert.

Nach der Geburt und damit einhergehender Abnabelung des Kindes stehen dem Neugeborenen die mütterlichen Stoffwechselleistungen nicht mehr zur Verfügung. Somit kommt es ab dem Zeitpunkt der Geburt kontinuierlich zur Ansammlung von toxischen Metaboliten. Im Falle der Tyrosinämie Typ I sind es die Endprodukte Maleylacetoacetat, Fumarylacetoacetase, Succinylacetoacetat und Succinylaceton. Die Bildung dieser toxischen Stoffwechselprodukte verläuft unabhängig von der Ernährung (Zufuhr von Aminosäuren) des Neugeborenen. Selbst bei ungenügender Ernährung deckt der Körper seinen Bedarf an essentiellen Aminosäuren (z. B. auch Phenylalanin) durch den Abbau körpereigener Proteine (katabole Stoffwechselsituation) ab. Die Ansammlung dieser toxischen Stoffwechselprodukte und damit die Schädigung der Organe beginnt schon unmittelbar nach der Geburt. Die Leber ist dabei im besonderen Maße betroffen, da sie als zentrales Organ eng in die Steuerung des Glukose-, Fett- und Proteinstoffwechsels eingebunden ist. Zudem dient die Leber als wichtiger Speicherort insbesondere für Glykogen, Fette und Vitaminen.

---

<sup>7</sup> Aus der Zusammenfassung Expertenanhörung zum Screening auf Tyrosinämie Typ I bei Neugeborenen

<sup>8</sup> [http://best-health-guide.at/zaeg/screening/Wilson\\_Jungner\\_Criteria1968\\_2003.pdf](http://best-health-guide.at/zaeg/screening/Wilson_Jungner_Criteria1968_2003.pdf)

Um die Synthese der toxischen Metabolite so früh wie möglich bei Neugeborenen zu blockieren, ist eine schnellstmögliche Entdeckung dieser angeborenen Stoffwechselstörung und deren Behandlung erforderlich. Bei Verzögerung der Diagnostik kommt es zu Organschädigungen. Dabei können die Leber, die Nieren, das Pankreas sowie das Herz betroffen sein. Insbesondere steigt das Risiko für die Entstehung eines Leberzellkarzinoms an. Denn durch die Ansammlung von Succinylaceton in den Leberzellen kommt es zur Inhibierung der DNA-Ligase und somit zu Chromosomenbrüchen, wodurch ein HCC entstehen kann.

Der natürliche Verlauf der Krankheit ist bekannt. Die Heterogenität der Tyrosinämie Typ I umfasst verschiedene Formen. Aus den Daten des IQWiG-Abschlussberichts geht hervor, dass Kinder, die unbehandelt bleiben, innerhalb der ersten Lebensmonate bis -jahre versterben. Bei der akuten Form, die unmittelbar nach der Geburt auftreten kann, können insbesondere fulminantes Leberversagen, Blutgerinnungsstörungen und schwere Infekte auftreten. Dies kann bei Nichterkennung zum Tod führen. Bei der subakuten Form können neben Gedeih- und Blutgerinnungsstörungen, auch Hepatosplenomegalie sowie Rachitis diagnostiziert werden. Bei der chronischen Form können sich im Laufe des Lebens Leber- und Nierenerkrankungen, Kardiomyopathien sowie neurologische Schädigungen entwickeln.

Kurz nach der Geburt sind noch keine klinischen Symptome bei Neugeborenen erkennbar. Unbeschadet dessen beginnt bereits die Ablagerung der toxischen Metaboliten in den Organen des Neugeborenen und damit die irreversible Schädigung. Treten erste klinische Symptome auf, sind diese unspezifisch und daher nicht sofort klar zuordenbar. Dies führt oftmals zu einer langwierigen und umfangreichen Diagnostik, bis mit der verfügbaren Therapie mittels NTBC und einer begleitenden Diät begonnen werden kann. Eine unmittelbare Identifizierung der Erkrankung in der Neonatalperiode ermöglicht mithin den sofortigen Therapiebeginn und verhindert damit die Akkumulation der toxischen Stoffwechselprodukte und führt folglich zu einer Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lebenserwartung der Kinder.

Mit Integration in das bestehende ENS als 13. Zielerkrankung wird auf bereits in der Versorgung existierende Strukturen, wie akkreditierte Labore für die Screeningdiagnostik sowie flächendeckend Stoffwechselzentren für die Abklärungsdiagnostik, zurückgegriffen. Eine zusätzliche Blutabnahme ist nicht erforderlich. Die Elterninformation für das ENS wird entsprechend angepasst, so dass keine separate Aufklärung der durchführenden Leistungserbringer und Einwilligung der Eltern für das Screening auf Tyrosinämie Typ I erforderlich ist. Das ENS ist in der Bevölkerung akzeptiert. Das Screening wird bei fast 100 % aller Neugeborenen vorgenommen.

Die bereits etablierte Labordiagnostik mittels TMS ist eine sichere und wirksame Testmethode, um die Krankheit in einem frühen Stadium zu diagnostizieren, und somit wirksam intervenieren zu können.

## 2.5 Empfehlung für ein Screening auf Tyrosinämie Typ I

Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass mangels aussagekräftiger Evidenz Nutzen oder Schaden des Screenings auf Tyrosinämie Typ I unklar sind. In den eingeschlossenen und ausgewerteten Studiendaten zeigt sich jedoch - bei insgesamt geringen Fallzahlen -, dass bei frühem Therapiebeginn kein Kind in der Interventionsgruppe verstarb. Auch ein Leberversagen, eine Lebertransplantation oder ein HCC wurden im Gegensatz zu den Kontrollgruppen bei keinen Kindern in den Interventionsgruppen festgestellt. Dies wird als eine Tendenz für einen - vom IQWiG geforderten - dramatischen Effekt interpretiert.

Bei der Tyrosinämie Typ I handelt es sich um einen Stoffwechseldefekt, der mit einem Medikament und einer unterstützenden Spezialdiät bei frühzeitiger Diagnose gut behandelt werden kann. Dies führt im Ergebnis zu einer weitestgehend normalen Lebenserwartung ohne etwaige Organschädigungen sowie Vermeidung von Einschränkungen in der Entwicklung.

Die Pathogenese und der natürliche Verlauf sind bekannt. Bei akutem Verlauf ist davon auszugehen, dass - ohne frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung - es innerhalb kurzer Zeit mit hoher Wahrscheinlichkeit bei den Kindern zu irreversiblen Schäden der Leber oder der Niere oder beider Organe kommt, die zum Tode führen können.

Je früher mit der medikamentösen Therapie (Wirkstoff Nitisinon) begonnen wird, desto weniger toxische Stoffwechselprodukte lagern sich in den Organen ab. Da auch Phenylalanin - als essentielle Aminosäure - ebenfalls zu Tyrosin abgebaut wird und beide Aminosäuren in der Muttermilch und anderer Säuglingsnahrung enthalten sind, ist bei Diagnose eine entsprechende Beratung zur Ernährung angeraten, um die entsprechende Therapie frühzeitig zu unterstützen. Das Medikament zeigt in größeren Kohorten einen deutlichen Vorteil bei einem frühen Therapiebeginn gegenüber einer Therapie nach klinischer Symptomatik.

Die lebenslange medikamentöse Behandlung mit Nitisinon macht eine aminosäurenreduzierte Begleitdiät erforderlich. Als Nebenwirkungen von Nitisinon - aufgrund der Wirkungsweise führt dies zu hohen Tyrosinspiegeln im Blut - fanden sich bei ungenügender diätetischer Ernährung Ablagerungen von Tyrosin in der Kornea und Keratitis, welche mit Diättherapie verschwanden. Außerdem wurden Fälle einer transienten Thrombozyto- und Leukopenie, Konjunktivitis sowie neurokognitive Beeinträchtigungen berichtet. Ansonsten sind keine relevanten Nebenwirkungen bekannt.

Die Bestimmung des Succinylacetons ist ein zuverlässiger Screeningtest für Tyrosinämie Typ I der unproblematisch in die Labordiagnostik mittels TMS integriert werden kann. Die Sensitivität wird auf 100 % geschätzt. Da erhöhte Succinylacetonwerte für die Tyrosinämie Typ I kennzeichnend sind, können falsch positive Screeningbefunde mit der Wahl des Grenzwertes zuverlässig verhindert werden. Im Ergebnis der Befassung zum GenDG sowie den Richtlinien der Gendiagnostik-Kommission wurde festgestellt, dass durch das vorgesehene Messverfahren keine Heterozygoten detektiert werden können, da es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Krankheit handelt. Bei den Kindern mit nur einem gesunden Allel liegt kein erhöhtes Succinylaceton vor.

Ein auffälliger Screeningbefund wird durch weitere, gut etablierte Laboranalysen abgeklärt. Die Behandlung findet in bereits existierenden Stoffwechselzentren statt.

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

Bei Aufnahme in das ENS fallen schätzungsweise zusätzlich 0,5 bis 1 Euro pro Untersuchung als Kosten an.

### **2.5.1 Notwendigkeit für die Aufnahme von Tyrosinämie Typ I als 13. Zielerkrankung in das Erweiterte Neugeborenen-Screening**

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

Bei den Zielerkrankungen des ENS sowie bei der Tyrosinämie Typ I handelt es sich um Stoffwechselerkrankungen und endokrine Störungen, die bei frühzeitiger Diagnose gut behandelt werden können. Zur Sicherstellung der Qualität des Screenings ist der Zeitkorridor von 48 bis maximal 72 Stunden zwischen Geburt und Durchführung des Screenings einzuhalten. Der Erfolg des Screenings ist insbesondere abhängig von der Zuverlässigkeit der Befundergebnisse und der Schnelligkeit, mit der in Verdachtsfällen die Abklärungsdiagnostik durchgeführt und die therapeutischen Maßnahmen eingeleitet werden.

Der Beschlussskizzenentwurf sieht vor das Screening auf Tyrosinämie Typ I als 13. Zielerkrankung des ENS in § 17 Absatz 1 Kinder-RL aufzunehmen.

Bei dem Screening auf Tyrosinämie Typ I handelt es sich um eine genetische Untersuchung, die den Regelungen des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) unterfällt (vgl. § 3 Nr. 1 a). Die Regelungen zum ENS (§§ 13 ff. Kinder-RL) weichen – aufgrund einer äußerst zeitkritischen Behandlungsnotwendigkeit – teilweise von den Anforderungen des GenDG ab. Unbeschadet und in Kenntnis dessen ist es dennoch vorliegend geboten das Screening auf Tyrosinämie Typ I im Rahmen des ENS vorzunehmen.

Dabei greift eine Betrachtung zu kurz, die sich ausschließlich auf die bereits dargelegte Notwendigkeit richtet, die Tyrosinämie Typ I schnellstmöglich zu erkennen und zu behandeln.

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

Mit der Integration des Screenings auf Tyrosinämie Typ I in das ENS soll erreicht werden, dass im Falle von nicht-ärztlich geleiteten Geburten nach § 19 Abs. 1 Satz 3 und 4 Kinder-RL ein Auseinanderfallen des Neugeborenen-Screenings von endokrinen Störungen und Stoffwechselerkrankungen durch eine separate TMS vermieden wird.

So ist im Fall des Screenings auf Mukoviszidose bei diesen Geburten - aufgrund der fehlenden ärztlichen Aufklärung bei nicht-ärztlich geleiteten Geburten - die Möglichkeit der Probenentnahme zum selben Zeitpunkt wie für das ENS nicht mehr gegeben. Um die dann notwendige zweite Blutabnahme im Rahmen der U2 bei ihrem Kind zu vermeiden, entscheiden sich Eltern zum Teil zwar für das ENS aber gegen das Screening auf Mukoviszidose. Erste

Hinweise nach Einführung des Screenings auf Mukoviszidose bestätigen dies. Das hat nach heutigen Erkenntnissen zur Konsequenz, dass bei den betroffenen Neugeborenen zwar noch das im Rahmen der Betreuung rund um die Geburt stattfindende ENS durchgeführt wird, jedoch das zeitlich etwas nach hinten verlagerte und weitere Voraussetzungen fordernde Screening auf Mukoviszidose nicht mehr. Demzufolge ist zu vermuten, dass auch das Screening auf Tyrosinämie Typ I für diese Neugeborenen nicht erfolgen würde.

Die Trennung von ENS und dem Screening auf Mukoviszidose hat derzeit für die genannte Gruppe der Neugeborenen zur Folge, dass zwei Blutentnahmen (eine für das ENS und eine weitere für das Screening auf Mukoviszidose) erforderlich sind. Beobachtet wird nun, dass Eltern zur Vermeidung zweier Blutabnahmen das ENS nicht durch die Hebamme (48. bis 72. Lebensstunde) durchführen lassen, sondern erst im Rahmen der U2. Die U2 wird in einem Alter vom dritten bis zum zehnten Lebenstag durchgeführt (siehe § 2 Kinder-RL). Das Blut für das ENS soll gemäß § 20 Abs. 1 Satz 1 Kinder-RL im Alter von der 48. bis zur 72. Lebensstunde abgenommen werden. Aufgrund der Regelungen zur zeitlichen Durchführung dieser beiden Maßnahmen könnte es zu einer verspäteten Abnahme dieser Blutprobe und nachfolgend der Behandlung kommen, wodurch ein lebensbedrohlicher Zustand für das Neugeborenen entstehen kann. Denn bei den Erkrankungen die im Rahmen des ENS untersucht werden, handelt es sich auch um solche, die unmittelbares Handeln erforderlich machen. Beispielsweise führt die Erkrankung MCAD (Prävalenz lt. DGNS-Screeningreport 2014 1:10.999; n=65) zu akuten Krisen. Unspezifische Symptome insbesondere Trinkschwäche, führen bereits nach sechs bis zehn Stunden in eine abbauende, katabole Stoffwechselsituation, die aufgrund des hypoglykämischen Zustands sofort mittels Glukoselösung beendet werden muss. Hierbei handelt es sich um kostbare Stunden, die entscheidend für das Leben des Kindes sind. Kommt die Diagnose zu spät – dies wäre in der Regel beim ENS am Tag fünf – kann dies zum Koma und Tod des Neugeborenen führen.

Bei Aufnahme einer weiteren Zielerkrankung in die Untersuchung zeitlich nach dem ENS – also zugleich mit dem Screening auf Mukoviszidose – wird vermutet, dass sich dieser Trend zur Verschiebung des gesamten Screenings verstärken wird.

Zu berücksichtigen ist zudem, dass das Screening auf Mukoviszidose separat geregelt wurde, da der Behandlungsbeginn im Vergleich zu den anderen Zielerkrankungen im ENS weniger zeitkritisch ist.

Eine getrennte Regelung eines Screenings auf Tyrosinämie Typ I könnte zur Folge haben, dass die Teilnehmerate für das ENS sinkt oder die verspätete Abnahme der Blutprobe für das ENS einen potenziellen Schaden für Leib und Leben des Kindes darstellt. Bereits jetzt zeigt sich, dass durch die separate Aufklärung für das Screening auf Mukoviszidose - im Vergleich zur Aufklärung zu 12 Zielerkrankungen im ENS - diese Erkrankung eine herausgehobene Position in der elterlichen Wahrnehmung zur Folge hat und eine größere Hürde im Hinblick auf die Einwilligung zu dieser Screeninguntersuchung darstellt. Erste Hinweise aus dem klinischen Bereich zeigen, dass eine Ablehnung des Screenings auf Mukoviszidose auch durch Eltern erfolgt, die eine ärztlich geleitete Geburt in Anspruch nehmen.

Daher wird vorliegend das Screening auf Tyrosinämie Typ I den Zielerkrankungen im Rahmen des ENS zugeordnet mit der Folge, dass in den Ausnahmefällen einer nicht-ärztlich geleiteten Geburt eine dem GenDG unterfallende Untersuchung nach den Vorgaben der Kinder-RL in den §§ 13 - 28 durchgeführt wird.

### **3. Gesetzliche Stellungnahmeverfahren**

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

Der zuständige Unterausschuss Methodenbewertung hat am 27. Juli 2017 die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß § 91 Abs. 5 und § 92 Abs. 7d SGB V beschlossen. Am 28. Juli 2017 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 25. August 2017 eingeleitet.

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

Die Bundesärztekammer hat am 25. August 2017 eine Stellungnahme abgegeben.

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

Die Bundeszahnärztekammer hat keine Stellungnahme abgegeben.

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

Die Bundesbeauftragte für Datenschutz und Informationsfreiheit hat keine Stellungnahme abgegeben.

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

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin hat am 7. August 2017 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin hat am 10. August 2017 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin hat am 11. August 2017 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin hat am 16. August 2017 eine Stellungnahme abgegeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, die Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft, die Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin, die Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin und die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung haben keine Stellungnahme abgegeben.

Der UA MB hat sich in seiner Sitzung am 28. September 2017 mit den schriftlichen Stellungnahmen auseinandergesetzt (vgl. Übersicht zur Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen; siehe Anlage 4 zu den Tragenden Gründen).

Alle stellungnahmeberechtigten Organisationen/Institutionen haben auf das Recht zur Abgabe einer mündlichen Stellungnahme verzichtet.



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

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

Der UA MB hat frühzeitig die GEKO in das Beratungsverfahren zur Vorbereitung von Richtlinienänderungen zur „Bewertung des Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie (TMS)“ einbezogen.

Die GEKO hat bereits mit der Aufnahme der Beratungen mit Schreiben vom 4. August 2015 eine Information über das Beratungsverfahren erhalten. Darüber hinaus wurde die GEKO eingeladen, sich im Verfahrensschritt „1. Einschätzungsverfahren“ zu beteiligen.

Im weiteren Verfahren wurde unter Zugrundelegung des Nutzenberichts des IQWiG im Januar 2017 eine Expertenanhörung durchgeführt. In diesem Rahmen hat die GEKO Fragen der AG Kinder-Richtlinie übermittelt bekommen mit der Bitte um schriftliche Beantwortung. In der sich anschließenden Expertenanhörung wurden alle Experten mit der geplanten Vorgehensweise konfrontiert, um entsprechende Einschätzungen einzuholen.

Die GEKO hat zusammen mit den weiteren Stellungnahmeberechtigten (gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs. 7d SGB V) den Beschlussskizzenentwurf (einschließlich seiner Tragenden Gründe) mit der Bitte erhalten, eine vorläufige Stellungnahme schriftlich einzubringen. Gemäß dem Beschluss des UA MB vom 27. Juli 2017 wurde der GEKO, wie auch allen weiteren Stellungnahmeberechtigten eine Frist von 4 Wochen eingeräumt. Diese endete am 25. August 2017.

Gemäß § 91 Absatz 9 SGB V ist jedem, der gesetzlich berechtigt ist, zu einem Beschluss des G-BA Stellung zu nehmen und der eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben. Die mündliche Stellungnahme erfolgt im Rahmen einer Anhörung, welche im Anschluss an das schriftliche Stellungnahmeverfahren anberaumt wurde. Mit Schreiben vom 17. Oktober 2016 wurde der GEKO zugesagt, dass ihr auch das Recht zur Anhörung zusteht, um die sich aus der Stellungnahme ergebenden Fragen mündlich zu erläutern oder zu ergänzen.

Die GEKO hat mit Schreiben vom 1. August 2017 mitgeteilt, dass die Unterlagen zunächst im Rahmen einer AG-Sitzung gesichtet werden und das Ergebnis der gesamten GEKO in ihrer nächsten geplanten Sitzung zur Erstellung einer vorläufigen Stellungnahme vorgelegt wird. Mit Ablauf der Stellungnahmefrist lag dem G-BA keine vorläufige, schriftliche Stellungnahme der GEKO vor.

Die GEKO wurde mit Schreiben vom 18. September 2017 darüber informiert, dass die Stellungnehmenden dem Beschlussskizzenentwurf ohne Änderungsvorschläge zugestimmt haben. Da die Anhörung in erster Linie dazu dienen soll, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen mündlich zu erläutern oder zu ergänzen, erübrigte sich aus Sicht des G-BA eine Einladung zur Anhörung.

Hinsichtlich des weiteren Vorgehens wurde die GEKO darüber in Kenntnis gesetzt, dass der sich anschließende Verfahrensschritt die Empfehlung zur Beschlussfassung des UA MB an das Plenum des G-BA in dessen Sitzung am 19. Oktober 2017 ist. Sollten nach dem Anhörungsverfahren um Unterausschuss Änderungen an den für das Stellungnahmerecht nach § 16 Abs. 2 GenDG relevanten Regelungen vorgenommen werden, würde dies der GEKO mitgeteilt.

Der G-BA hat nach der Beschlussfassung vom 19. Oktober 2017 die entsprechenden Beschlussunterlagen der GEKO zur Einholung der Stellungnahme nach § 16 Abs. 2 GenDG übersandt.

Die GEKO hat mit Schreiben vom 28. November 2017 die Stellungnahme übermittelt.

Eine genetische Reihenuntersuchung auf Tyrosinämie Typ I nach dem der GEKO vorliegenden Konzept vom 19. Oktober 2017 wird von der GEKO befürwortet.

#### 4. Bürokratiekostenermittlung

Mit der Ergänzung des Erweiterten Neugeborenen-Screenings um ein Screening auf Tyrosinämie Typ I ergeben sich keine neuen Informationspflichten für Leistungserbringer. § 22 Abs. 2 bzw. Abs. 5 Kinder-RL sieht vor, dass bei Verdacht auf das Vorliegen einer Zielkrankheit Datum und Uhrzeit der Befundübermittlung, der Informationsempfänger und das vereinbarte Vorgehen zu dokumentieren sind. Da diese Dokumentation nur bei positiven Befunden zu erfolgen hat und aufgrund der Seltenheit der Tyrosinämie Typ I nur wenige positive Befunde p.a. zu erwarten sind, sind die zusätzlichen Bürokratiekosten vernachlässigbar gering.

#### 5. Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
14.05.2014		Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V Neugeborenen-Screening zur Früherfassung der Tyrosinose Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie nach § 26 SGB V
18.09.2014	Plenum	Beschluss zur Einleitung des Beratungsverfahrens zur Bewertung des Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung der Tyrosinose Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie (TMS) gemäß § 26 SGB V
30.07.2015	UA MB	Beschluss zur Veröffentlichung des Beratungsthemas ‚Bewertung des Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie (TMS)‘ im Bundesanzeiger
20.08.2015	Plenum	Beauftragung des IQWiG mit der Bewertung des Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie (TMS)

02.08.2016		Vorlage des IQWiG-Abschlussberichtes S15-01 ‚Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie‘
26.01.2017	UA MB	Bestellung von Sachverständigen
21.03.2017	AG Kinder- RL	Expertenanhörung mit Sachverständigen von wissenschaftlichen Fachgesellschaften für die Prüfung einer möglichen Ausgestaltung eines Screenings auf Tyrosinämie Typ I bei Neugeborenen
27.07.2017	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs.1b, 7d SGB V
28.09.2017	UA MB	Verzicht auf mündliche Anhörung, Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen, Abschluss der vorbereitenden Beratungen, Beschlussempfehlung
19.10.2017	Plenum	Beschlussfassung
28.11.2017		Eingang Stellungnahme GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG
22.12.2017	Plenum	Kenntnisnahme der Stellungnahme der GEKO nach § 16 Abs. 2 GenDG
07.02.2018		Prüfung des Beschlusses durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V
15.03.2018		Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger
16.03.2018		Inkrafttreten des Beschlusses

## 6. Fazit

Aufgrund der ersten Einschätzungen, der Erkenntnisse der Nutzenbewertung des IQWiG, der Stellungnahme der Fachberatung Medizin sowie unter zusätzlicher Einbindung von Experten erfolgte eine ausführliche Nutzen-Schadensabwägung und Prüfung, ob und wie das Screening auf Tyrosinämie Typ I in das bestehende Erweiterte Neugeborenen-Screening als eine 13. Stoffwechselzielerkrankung integriert werden kann.

Im Ergebnis soll das Screening auf Tyrosinämie Typ I in das bestehende Erweiterte Neugeborenen-Screening als 13. Zielerkrankung integriert werden. Die Abklärungsdiagnostik sowie die weitere engmaschige Betreuung können von den bereits bestehenden Stoffwechselzentren übernommen werden.

Berlin, den 19. Oktober 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **Anlagen**

- 1 IQWiG Abschlussbericht; Stand: 02.08.2016**
- 2 Stellungnahme Fachberatung Medizin; Stand: 28.10.2016**
- 3 Expertenanhörung vom 21.03.2017 (Zusammenfassung)**
- 4 Übersicht zur Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen, Stand: 12.12.2017**



IQWiG-Berichte – Nr. 419

# **Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie**

## **Abschlussbericht**

Auftrag: S15-01  
Version: 1.0  
Stand: 02.08.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

20.08.2015

**Interne Auftragsnummer:**

S15-01

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

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

#### **Externe Sachverständige**

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

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

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

- Lina Rodenhäuser
- Ulrike Lampert
- Anne Rummer
- Stefan Sauerland

**Schlagwörter:** Tandem-Massenspektrometrie, Tyrosinämien, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Tandem Mass Spectrometry, Tyrosinemias, Benefit Assessment, Systematic Review

---

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



## **Kernaussage**

### ***Fragestellung***

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### ***Fazit***

Da zum Vergleich Screening versus kein Screening keine vergleichenden Kohortenstudien vorlagen, wurden die diagnostische Güte des Screeningtests und der Nutzen einer zeitlichen Vorverlagerung der Behandlung geprüft. Lediglich die Ergebnisse aus einer diagnostischen Testgütestudie und 3 retrospektiven vergleichenden Kohortenstudien enthielten berichtsrelevante Ergebnisse. Diese Studienergebnisse zeigten keinen dramatischen Effekt, der aufgrund der geringen Ergebnissicherheit für einen Nutznachweis nötig gewesen wäre.

Mangels aussagekräftiger Evidenz sind Nutzen oder Schaden des Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie unklar.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kernaussage</b> .....	<b>iii</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>x</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>6</b>
<b>4.3 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte</b> .....	<b>8</b>
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene</b> .....	<b>9</b>
<b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten</b> .....	<b>9</b>
4.5.1 Ergebnisse zu Mortalität.....	9
4.5.2 Ergebnisse zu Leberversagen.....	9
4.5.3 Ergebnisse zu Lebertransplantation.....	9
4.5.4 Ergebnisse zu HCC.....	9
4.5.5 Ergebnisse zu neurologischen Krisen.....	10
4.5.6 Ergebnisse zu Nierenversagen.....	10
4.5.7 Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten.....	10
4.5.8 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	10
<b>4.6 Ergebnisse zur diagnostischen Güte</b> .....	<b>10</b>
<b>4.7 Studien unklarer Relevanz</b> .....	<b>10</b>
<b>4.8 Landkarte der Beleglage</b> .....	<b>11</b>
<b>5 Einordnung des Arbeitsergebnisses</b> .....	<b>12</b>
<b>6 Fazit</b> .....	<b>13</b>
<b>Details des Berichts</b> .....	<b>14</b>
<b>A1 Projektverlauf</b> .....	<b>14</b>
<b>A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>14</b>
<b>A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>16</b>
<b>A2 Details der Methoden</b> .....	<b>17</b>
<b>A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan</b> .....	<b>17</b>

A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien der Screeningkette in die Untersuchung .....	18
A2.1.1.1	Population .....	18
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	18
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	18
A2.1.1.4	Studientypen .....	18
A2.1.1.5	Studiendauer .....	19
A2.1.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette).....	19
A2.1.2	Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zum Therapiebeginn in die Untersuchung.....	20
A2.1.2.1	Population .....	20
A2.1.2.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	20
A2.1.2.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	20
A2.1.2.4	Studientypen .....	20
A2.1.2.5	Studiendauer .....	20
A2.1.2.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn).....	21
A2.1.3	Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte in die Untersuchung.....	22
A2.1.3.1	Population .....	22
A2.1.3.2	Indextest.....	22
A2.1.3.3	Referenztest.....	22
A2.1.3.4	Zielgrößen .....	22
A2.1.3.5	Studientypen .....	22
A2.1.3.6	Studiendauer .....	23
A2.1.3.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte).....	23
A2.1.4	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	23
A2.1.5	Informationsbeschaffung .....	24
A2.1.5.1	Bibliografische Recherche .....	24
A2.1.5.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	24
A2.1.5.2.1	Systematische Übersichten.....	24
A2.1.5.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister .....	24
A2.1.5.2.3	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen .....	24
A2.1.5.2.4	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	24

A2.1.5.2.5	Informationen aus Anhörungen.....	25
A2.1.5.3	Selektion relevanter Studien .....	25
A2.1.6	Informationsbewertung.....	25
A2.1.6.1	Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien.....	26
A2.1.6.2	Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte .....	27
A2.1.7	Informationssynthese und -analyse .....	27
A2.1.7.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
A2.1.7.2	Meta-Analysen .....	28
A2.1.7.2.1	Meta-Analysen für vergleichende Interventionsstudien.....	28
A2.1.7.2.2	Meta-Analysen für Studien zur diagnostischen Güte.....	28
A2.1.7.3	Aussagen zur Beleglage .....	29
A2.1.7.4	Sensitivitätsanalysen .....	30
A2.1.7.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	30
<b>A2.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....</b>	<b>31</b>
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
<b>A3.1</b>	<b>Informationsbeschaffung.....</b>	<b>33</b>
A3.1.1	Primäre Suchquellen.....	33
A3.1.1.1	Bibliografische Recherche .....	33
A3.1.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	34
A3.1.2	Weitere Suchquellen.....	35
A3.1.2.1	Systematische Übersichten .....	35
A3.1.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	35
A3.1.2.3	Anhörung .....	35
A3.1.2.4	Autorenanfragen.....	35
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	36
A3.1.4	Studien unklarer Relevanz.....	37
<b>A3.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn.....</b>	<b>37</b>
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	37
A3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	44
<b>A3.3</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte – Studien zum Therapiebeginn .....</b>	<b>45</b>
A3.3.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.....	47
A3.3.2	Ergebnisse zu Mortalität.....	48
A3.3.3	Ergebnisse zu Leberversagen .....	48
A3.3.4	Ergebnisse zu Lebertransplantation.....	48
A3.3.5	Ergebnisse zu HCC.....	49
A3.3.6	Ergebnisse zu neurologischen Krisen.....	49
A3.3.7	Ergebnisse zu Nierenversagen.....	50

A3.3.8	Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalte .....	50
A3.3.9	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen .....	51
A3.3.10	Meta-Analysen.....	51
A3.3.11	Sensitivitätsanalysen.....	51
A3.3.12	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
<b>A3.4</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur Testgüte .....</b>	<b>52</b>
A3.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	52
A3.4.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Bedenken der Übertragbarkeit.....	53
<b>A3.5</b>	<b>Zielgrößen in Studien zur Testgüte .....</b>	<b>54</b>
A3.5.1	Ergebnisse.....	54
<b>A4</b>	<b>Kommentare.....</b>	<b>55</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>	<b>55</b>
<b>A4.2</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen Ländern und internationalen Leitlinien .....</b>	<b>55</b>
<b>A4.3</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens .....</b>	<b>56</b>
<b>A4.4</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen .....</b>	<b>59</b>
A4.4.1	Würdigung des Arguments dramatischer Effekt .....	59
A4.4.2	Würdigung der Argumente zum relevanten Studienpool .....	60
A4.4.2.1	Berücksichtigung von Mayorandan 2014 und McKiernan 2015 .....	60
A4.4.2.2	Berücksichtigung von Holme 2000 .....	60
A4.4.3	Würdigung des Arguments zusätzlicher Endpunkt .....	60
A4.4.4	Würdigung des Arguments bezüglich potenziellem Schaden .....	61
<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>62</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>68</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>68</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der gesichteten systematischen Übersichten .....</b>	<b>68</b>
<b>A6.3</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....</b>	<b>69</b>
<b>A6.4</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten .....</b>	<b>84</b>
<b>A7</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>86</b>
<b>A7.1</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>86</b>
<b>A7.2</b>	<b>Suche in Studienregistern.....</b>	<b>90</b>
<b>A8</b>	<b>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte .....</b>	<b>91</b>
<b>A8.1</b>	<b>Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen ...</b>	<b>91</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Matrix der vorhandenen und anwendbaren Endpunkte der Studien zum Therapiebeginn.....	8
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien der Screeningkette).....	19
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zum Therapiebeginn).....	21
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte).....	23
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	30
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz.....	35
Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen.....	36
Tabelle 8: Studienpool.....	36
Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn.....	39
Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien zum Therapiebeginn.....	41
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zum Therapiebeginn.....	41
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn.....	43
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien zum Therapiebeginn.....	45
Tabelle 14: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten aus Studien zum Therapiebeginn, Datenverfügbarkeit.....	46
Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Mortalität, Leberversagen, Lebertransplantationen, HCC, neurologische Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalte und unerwünschte Ereignisse.....	47
Tabelle 16: Ergebnisse – Mortalität.....	48
Tabelle 17: Ergebnisse – Leberversagen.....	48
Tabelle 18: Ergebnisse – Lebertransplantation.....	49
Tabelle 19: Ergebnisse – HCC.....	49
Tabelle 20: Ergebnisse – neurologische Krisen.....	50
Tabelle 21: Ergebnisse – Nierenversagen.....	50
Tabelle 22: Ergebnisse – Krankenhausaufenthalte.....	51
Tabelle 23: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse (Photophobie).....	51
Tabelle 24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur Testgüte.....	52
Tabelle 25: Charakterisierung von Index- und Referenztest.....	52
Tabelle 26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene und Bedenken der Übertragbarkeit.....	53
Tabelle 27: Ergebnisse – Studien zur Testgüte.....	54

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	34

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DHHS	Department of Health and Human Services
FAA	Fumarylacetoacetase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GenDG	Gendiagnostikgesetz
HCC	hepatozelluläres Karzinom
HRSA	Health Resources and Services Administration
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MS/MS	Tandem-Massenspektrometrie
NHRMC	National Health and Medical Research Council
NHS	National Health Service
NSC	National Screening Committee
NTBC	Nitisinon
PPV	Positive predictive Value (positiver prädiktiver Wert)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SA	Succinylaceton
VOPT	Verification of only positive Testers



## 1 Hintergrund

Im Fokus dieser Bewertung steht das Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I. 0,9 von 100 000 Kindern werden weltweit mit dieser seltenen, erblich bedingten Stoffwechselerkrankung geboren [1]. 2013 wurden in Deutschland 25 Fälle mit der Erkrankung (ICD-10 E70.2) stationär behandelt [2]. Die Krankheit manifestiert sich im frühen Säuglingsbeziehungsweise Kindesalter insbesondere durch schwere Schädigungen von Leber und Niere. Sie ist von weiteren, noch selteneren Tyrosinämien (Typ II und III) zu unterscheiden [1].

Bei der Tyrosinämie Typ I liegt eine Genmutation vor, die zu Störungen im Abbau von Tyrosin und zur Bildung schädlicher Stoffwechselprodukte führt: Es sind mindestens vierzig autosomal-rezessiv vererbare Mutationen bekannt, die zu einem Mangel des Enzyms Fumarylacetoacetase (FAA) führen können [3,4]. FAA ist für den Abbau der Aminosäure Tyrosin im letzten Schritt notwendig. Fehlt dieses Enzym, werden die toxischen Stoffe Succinylaceton (SA), Succinylacetoacetat und Maleylacetoacetat gebildet. Diese können zu verschiedenen akuten, subakuten und chronischen Erscheinungsformen führen, indem sie Leber, Niere, Gehirn und / oder Nerven schwerwiegend schädigen [4-8].

Es gibt verschiedene laborchemische Methoden, anhand von Blut- oder Urinproben eine Tyrosinämie Typ I zu diagnostizieren. In einigen Ländern wird oder wurde der Tyrosinspiegel im regelhaften Screening während der ersten Lebensstage bestimmt. Der Tyrosinspiegel muss zu diesem frühen Zeitpunkt jedoch (noch) nicht erhöht sein [4,6,8]. Daher wurden vermehrt falsche Ergebnisse beobachtet [5,9,10] und ein anderer Ansatz wurde entwickelt [11,12]. Dieser Screeningtest beruht auf der Bestimmung des SA-Spiegels aus (getrockneten) Blutproben. Da SA nur bei einem Mangel des Enzyms FAA gebildet wird, gilt ein erhöhter SA-Spiegel als pathognomonisch für eine Tyrosinämie [3,9,13,14]. Gegenwärtig wird daher auch in Deutschland bei Verdacht auf Tyrosinämie die Diagnose mit dem Nachweis von SA in (getrocknetem) Blut und / oder Urin gestellt [4]. Zur initialen Diagnosestellung eine Genmutation nachzuweisen ist auch möglich, wird in der Praxis aber nur bedingt eingesetzt [3,4]. Positive Befunde werden durch genetische Analyse bestätigt [6].

Es kann zwischen akuter (neonataler), subakuter und chronischer (infantiler) Tyrosinämie Typ I unterschieden werden. Beim akuten und subakuten Typ können Erbrechen, Blutungen, Sepsis, Hypoglykämien, renale Tubulopathie und akutes Leberversagen in den ersten Lebensmonaten auftreten. Bei chronischer Tyrosinämie Typ I kann sich das Erscheinungsbild verzögern und im Laufe der ersten Lebensjahre auch in Form von Hepatomegalie, Leberzirrhose, Wachstumsstörungen, Rachitis, Hämatomen, Tubulo- und Neuropathie sowie neurologischen Krisen auftreten. Auch das Risiko hepatozellulärer Karzinome (HCC) steigt [6]. Bei unbehandelten Kindern, die vor dem 2. Lebensmonat Symptome entwickeln, wurde eine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 29 % beobachtet [15]. Regelmäßig gelten die Überlebensraten als umso geringer, je früher die Symptome auftreten [7,15].

Die Therapie kann neben einer proteinarmen Diät die medikamentöse Behandlung mit Nitisinon (NTBC) beinhalten. Seitdem diese zur Verfügung stehen, spielen Leber- und Nierentransplantationen eine nachgeordnete Rolle, können aber dennoch für einige Patienten notwendig sein [6,7].

In Deutschland wird im Rahmen der Kinder-Richtlinien das erweiterte Neugeborenen-Screening durchgeführt. Dieses dient der Früherkennung von Krankheiten, „die die körperliche und geistige Entwicklung der Kinder in nicht geringfügigem Maße gefährden“ (Anlage 2, § 1 [16]). Die Zielkrankheiten des Screenings sowie der jeweils anzuwendende Test werden in den Kinder-Richtlinien [16] festgelegt. Gemäß diesen wird Blut des Neugeborenen auf Filterpapierkarten aufgebracht und getrocknet. Diese werden sowohl mittels konventioneller Laboruntersuchungsverfahren als auch mit der Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS) analysiert. Die Tyrosinämie Typ I ist bislang keine Zielkrankheit im Sinne der Richtlinie; mit der MS/MS könnte jedoch auch die Konzentration von biochemischen Markern für Tyrosinämie Typ I bestimmt werden.

Das Neugeborenen-Screening soll bei erkrankten Kindern eine unverzügliche Therapieeinleitung ermöglichen (Anlage 2, § 1 [16]). Bei frühzeitiger Diagnosestellung könnte bei Patienten mit Tyrosinämie Typ I durch den umgehenden Beginn therapeutischer Maßnahmen vor allem Leber- und Nierenschäden begegnet werden, um so das Risiko von Organversagen und -transplantation sowie Tod zu vermindern.

## **2 Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung eines Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie im Vergleich zu keinem Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### 3 Methoden

Der Nutzen des Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I konnte auf 2 Wegen nachgewiesen werden: Zum einen hätte dieser anhand von vergleichenden Interventionsstudien der gesamten Screeningkette unter Beachtung patientenrelevanter Endpunkte bewertet werden können. Zum anderen war es möglich und wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung durchgeführt, die einzelnen Bausteine der Screeningkette zu bewerten. Dazu wurden vergleichende Studien zum Therapiebeginn und Studien zur diagnostischen Güte herangezogen.

Die Zielpopulation von Studien zum Therapiebeginn bildeten Patienten mit Tyrosinämie Typ I. Die Prüfintervention stellte ein früherer Therapiebeginn dar. Als Vergleichsintervention galt ein späterer Therapiebeginn. Die Diagnosestellung bei Patienten mit früherem Therapiebeginn musste auf die Screeningsituation übertragbar sein. Dazu mussten Patienten im Neugeborenen-Screening identifiziert und / oder die Therapie im ersten Lebensmonat begonnen worden sein. Die eingesetzten Interventionen mussten in Art (NTBC) und Startzeitpunkt (maximal 2 Monate nach Diagnose) dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechen.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),
- Morbidität (zum Beispiel Leberversagen, Lebertransplantation, hepatozelluläres Karzinom, neurologische Krisen),
- Krankenhausaufenthalte,
- Entwicklungsstörungen (zum Beispiel Störungen der kognitiven, psychosozialen, emotionalen, grob- und feinmotorischen Entwicklung),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes (gemessen zum Beispiel durch Proxy-Rating).

Es wurden vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die einen früheren mit einem späteren Therapiebeginn verglichen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Bei Studien zur diagnostischen Güte bildeten Neugeborene die Zielpopulation. Indextest war die Untersuchung von Blutproben unter Verwendung von Filterpapierkarten auf die SA-Konzentration mit der MS/MS. Referenztest waren die genetische Analyse und / oder die Nachbeobachtung der unauffälligen Befunde. Zielgrößen bildeten personenbezogene Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte. Es wurden diagnostische Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien einbezogen.

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

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

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

Auf eine weitere statistische Auswertung wurde verzichtet.

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

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab 7 Publikationen zu 6 Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 14.06.2016 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurden keine zusätzlich relevanten Dokumente bzw. Studien identifiziert.

Es wurde 1 Studie zur Therapie der Tyrosinämie identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Des Weiteren wurden keine laufenden Studien identifiziert.

Es lag keine vergleichende Interventionsstudie zur Screeningkette vor. Insgesamt wurden somit 5 Studien (5 Dokumente) zum Therapiebeginn und eine Studie zur diagnostischen Güte (2 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

### 4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Die Arbeiten zum Vergleich eines früheren vs. späteren Therapiebeginns sowie die Studie zur diagnostischen Güte werden im Folgenden kurz skizziert. In allen eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn wurden Patienten mit NTBC behandelt.

Die Autoren von **Bartlett 2014** analysierten retrospektiv alle 38 Patienten, die 1989 bis 2009 in einer Klinik in Birmingham behandelt wurden. Es wurde zwar ein früherer mit einem späteren Therapiebeginn verglichen, aber in der Publikation fanden sich widersprüchliche Angaben zu Alter bei Therapiebeginn und Diagnose (angeblich 4 Patienten mit Therapie vor Diagnose). Diese Inkonsistenz konnte auch durch eine Autorenanfrage nicht geklärt werden, sodass die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden konnten.

In **Larochelle 2012** wurden 78 Patienten mit Tyrosinämie Typ I beschrieben, die in Kanada über das Neugeborenen-Screening diagnostiziert worden waren. Die Patienten wurden je nach NTBC-Therapiebeginn in Gruppen eingeteilt. Bei 24 Patienten begann die Therapie bis zum 30. Lebensjahr, bei 26 Patienten später. 28 Patienten wurden nicht mit NTBC behandelt und waren für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die Gruppen wurden sowohl miteinander verglichen und es wurden auch individuelle Patientendaten angegeben. Die Patienten wurden bis zur Durchführung einer Lebertransplantation oder 5 Jahre beobachtet, die Datenbank am 01.08.2009 geschlossen. 22 der 26 Patienten, bei denen die NTBC-Therapie nach dem 30. Lebensjahr begann, wurden vor dieser für ca. 2 bis ca. 85 Monate diätisch therapiert; 4 Patienten erhielten trotz Diagnose keine Therapie. Es ist nicht auszuschließen, dass NTBC in diesem Zeitraum noch nicht verfügbar war. Nur bei 3 der 26 Patienten, bei denen die NTBC-Therapie nach dem 30. Lebensjahr begann, lag zwischen Diagnose und NTBC-Therapiebeginn

ein maximaler Zeitraum von 2 Monaten. Der Vergleichsgruppe wurden demzufolge 3 Patienten zugeordnet. Die Interventionsgruppe umfasste 24 Patienten. Es waren Ergebnisse zu Mortalität, Lebertransplantation, neurologische Krisen, Nierenversagen, tyrosinämie-induzierte Krankenhausaufenthalte und unerwünschte Ereignisse in Form der Photophobie relevant. HCC und Leberversagen wurden nur für die Patienten mit Lebertransplantationen dargestellt.

Die Autoren von **Masurel-Paulet 2008** beschrieben retrospektiv alle erreichbaren 46 Tyrosinämie-Patienten, die in Frankreich behandelt wurden. Es wurde zwar ein früherer mit einem späteren Therapiebeginn verglichen, aber in der Publikation wurde die frühere Therapie bis zum 6. Monat begonnen. Das war nicht die für die Nutzenbewertung definierte Prüfintervention. Es wurden aber auch patientenbezogene Angaben gemacht. Mit diesen konnten die Patienten in Gruppen, wie für die Nutzenbewertung nötig, zugeordnet werden: Bei 3 Patienten wurde die NTBC-Therapie im ersten Lebensmonat begonnen, bei 39 Patienten später. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 4,9 Jahren. HCC, Lebertransplantationen und unerwünschte Ereignisse wurden berichtet. Die Mortalität konnte abgeleitet werden.

Für **Mayorandan 2014** wurden Fragebögen an 22 Stoffwechsel-Zentren in Europa, der Türkei und Israel verschickt; 21 dieser Zentren stellten auch individuelle Daten für 168 Patienten zur Verfügung. Aus diesen wurden – unter anderem entsprechend dem Alter bei Therapiebeginn – Gruppen gebildet und verglichen. Es fehlten Angaben zur Nachbeobachtungsdauer pro Gruppe und zur Vollständigkeit des Kollektivs. Daher konnten die Daten nicht herangezogen werden.

In **McKiernan 2015** sollten 12 Patienten, die durch Screening diagnostiziert und mit NTBC behandelt wurden, mit 5 erkrankten Geschwisterkindern verglichen werden. Bei einem der erkrankten Geschwister war NTBC noch nicht verfügbar und wurde daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. 2 der 12 Patienten, die durch Screening diagnostiziert wurden, wurden nach dem ersten Lebensmonat mit NTBC behandelt und daher auch der Patientengruppe mit späterem Therapiebeginn (Vergleichsgruppe) zugeordnet. Diese umfasste für die Nutzenbewertung 6 Patienten, die Interventionsgruppe 10. Die Patienten wurden mindestens 4,5 Jahre nachbeobachtet und Lebertransplantationen, Leberversagen und Todesfälle berichtet. Die Vollständigkeit des Kollektivs und die Kohortenzusammensetzung konnten nicht abgeschätzt werden.

In der diagnostischen Kohortenstudie von **La Marca 2011** werden Ergebnisse aus einem Neugeborenen-Screening-Programm in der Toskana, Italien, berichtet. Dazu wurde der SA-Gehalt in Blutproben auf Filterpapierkarten von 136 075 Neugeborenen ab 2007 bestimmt. Testpositive Befunde (insgesamt  $n = 2$ ) wurden durch eine genetische Analyse verifiziert. Für testnegative Befunde wird keine systematische Nachbeobachtung bzw. kein Referenztest beschrieben, sodass die Daten allein eine Berechnung des positiven prädiktiven Werts (PPV) erlauben.

### 4.3 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus 3 von 5 **Studien zum Vergleich früherer vs. späteren Therapiebeginn** konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Daten zu den Endpunkten Entwicklungsstörungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität konnten aus keiner Studie verwertet werden.

Aus den 3 Publikationen konnten relevante Daten zu Mortalität und Lebertransplantationen entnommen werden. **Masurel-Paulet 2008** gibt auch verwertbare Daten zu HCC. Unerwünschte Ereignisse wurden lediglich über alle Patienten hinweg beschrieben und konnten so nicht herangezogen werden. Daten zu Leberversagen konnten **McKiernan 2015** entnommen werden. Aus **Larochelle 2012** konnten auch Daten zu neurologischen Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalten und unerwünschten Ereignissen herangezogen werden.

Tabelle 1: Matrix der vorhandenen und anwendbaren Endpunkte der Studien zum Therapiebeginn

Studie	Endpunkte										
	Mortalität	Leberversagen	Lebertransplantation	HCC	Neurologische Krisen	Epilepsie	Nierenversagen	Krankenhausaufenthalte	Entwicklungsstörungen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheits-bezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte
<b>Bartlett 2014</b>											
<b>Larochelle 2012</b>	•		•		•		•	•		•	
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	•		•	•							
<b>Mayorandan 2014</b>											
<b>McKiernan 2015</b>	•	•	•								
HCC: hepatozelluläres Karzinom											

Da in der **Studie zur diagnostischen Güte La Marca 2011** allein die positiven Testergebnisse verifiziert wurden, konnte lediglich der PPV als Maß der diagnostischen Güte berechnet werden.



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

Die zur Nutzenbewertung relevanten Studien zum Vergleich früherer vs. späteren Therapiebeginn wurden mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da es sich unter anderem um nicht randomisierte Studien handelt.

Die Studie zur diagnostischen Güte von La Marca wurde mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Dies lag an fehlenden Angaben bezüglich der Auswahl der Patienten, zum Indextest sowie der unzureichenden Beschreibung von Patientenfluss und zeitlichem Ablauf.

#### **4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Studien zum Therapiebeginn sind im Folgenden dargestellt.

##### **4.5.1 Ergebnisse zu Mortalität**

Es lagen Daten aus 3 Studien vor. Keiner der 24 bzw. 3 bzw. 10 der Patienten mit früherem Therapiebeginn (Interventionsgruppe) verstarb. Unter den Patienten mit späterem Therapiebeginn (Vergleichsgruppe) wurden 0 von 3 bzw. 1 von 39 bzw. 1 von 6 (0 % bzw. 3 % bzw. 17 %) Todesfälle berichtet. Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

##### **4.5.2 Ergebnisse zu Leberversagen**

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Leberversagen wurde für keinen Patienten der Interventionsgruppe (0 von 10) beschrieben. Bei 3 von 6 (50 %) der Patienten der Vergleichsgruppe trat ein Leberversagen auf. Es ist erkennbar, dass dies – insbesondere aufgrund der geringen Anzahl der Patienten – keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

##### **4.5.3 Ergebnisse zu Lebertransplantation**

Es lagen Daten aus 3 Studien vor. Bei 0 von 3 bzw. 2 von 39 bzw. 1 aus 6 (0 % bzw. 5 % bzw. 17 %) der Patienten in den Vergleichsgruppen wurde eine Lebertransplantation nötig. In den Interventionsgruppen wurden keine berichtet (0 von 24 bzw. 0 von 3 bzw. 0 von 10). Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

##### **4.5.4 Ergebnisse zu HCC**

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Bei keinem Patienten der Interventionsgruppe (0 von 3) und bei 1 von 39 (3 %) Patienten der Vergleichsgruppe wurde ein HCC diagnostiziert. Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

#### **4.5.5 Ergebnisse zu neurologischen Krisen**

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Bei keinem Patienten der Interventionsgruppe (0 von 24, 0 %) und bei keinem Patienten der Vergleichsgruppe (0 von 3, 0 %) wurden neurologische Krisen berichtet. Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

#### **4.5.6 Ergebnisse zu Nierenversagen**

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Bei keinem Patienten der Interventionsgruppe (0 von 24, 0 %) und bei keinem Patienten der Vergleichsgruppe (0 von 3, 0 %) wurde Nierenversagen berichtet. Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

#### **4.5.7 Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten**

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Bei keinem Patienten der Interventionsgruppe (0 von 24, 0 %) und bei keinem Patienten der Vergleichsgruppe (0 von 3, 0 %) wurde ein Krankenhausaufenthalt aufgrund von Tyrosinämie Typ I notwendig. Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

#### **4.5.8 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen**

Es lagen Daten aus einer Studie vor. Bei keinem Patienten der Interventionsgruppe (0 von 24, 0 %) und bei keinem Patienten der Vergleichsgruppe (0 von 3, 0 %) wurden unerwünschte Ereignisse in Form von Photophobie berichtet. Es ist erkennbar, dass dies keinen dramatischen Effekt darstellt. Es wurden keine Effektmaße berechnet.

#### **4.6 Ergebnisse zur diagnostischen Güte**

Aus den Angaben aus **La Marca 2011** wurde für den Indextest ein PPV von 100 % (95 %-KI: [15,8 %; 100 %], bei 2 positiven Testergebnissen) berechnet. Es fehlten notwendige Angaben für die Berechnung von Sensitivität und Spezifität. Weder, eine Sensitivitäts- oder noch eine Subgruppenanalyse wurde durchgeführt.

#### **4.7 Studien unklarer Relevanz**

Für einen Eintrag in der Studienregisterrecherche konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden. Der Eintrag bezieht sich auf eine Studie, die ggf. für den Vergleich eines früheren vs. eines späteren Therapiebeginns relevant gewesen sein könnte. Aus dem Studieneintrag ist nicht ersichtlich, ob die Studienpopulation auch solche Patienten enthält, die für die Nutzenbewertung relevant wären. Die Studie wurde 2006 komplettiert und Ergebnisse bis zum Ende der Bearbeitung des Vorberichts nicht veröffentlicht. Es wurde keine Autorenanfragen gestellt.

#### **4.8 Landkarte der Beleglage**

Für eine Nutzen-Schaden-Abwägung von einem früheren gegenüber einem späteren Therapiebeginn und zur Bewertung der diagnostischen Güte liegt keine ausreichende Datenbasis vor. Auf die Darstellung der Landkarte der Beleglage wird verzichtet.

## **5 Einordnung des Arbeitsergebnisses**

Die Tyrosinämie Typ I stellt eine sehr seltene Erkrankung dar, die Bewertungsmethodik wurde daher entsprechend angepasst. Dennoch lagen für die Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette lediglich eine Studie zur diagnostischen Güte und 3 relevante retrospektive Kohortenstudien zum Therapiebeginn vor. Studien zum grundsätzlichen Vergleich zwischen Therapie und keiner Therapie waren nicht relevant.

Für die Nutzenbewertung lagen keine Daten zu gesundheitlichen Schäden, die das Screening mit sich zieht, vor. Positive Screeningbefunde können durch genetische Analyse abgeklärt werden. So könnten relevante gesundheitliche Folgen positiver Screeningbefunde vermutlich auf negative psychische Folgen und Belastungen der Eltern für den Zeitraum zwischen positivem Screeningergebnis und negativem Befund der Abklärungsdiagnostik eingegrenzt werden.

## **6 Fazit**

Da zum Vergleich Screening versus kein Screening keine vergleichenden Kohortenstudien vorlagen, wurden die diagnostische Güte des Screeningtests und der Nutzen einer zeitlichen Vorverlagerung der Behandlung geprüft. Lediglich die Ergebnisse aus einer diagnostischen Testgütestudie und 3 retrospektiven vergleichenden Kohortenstudien enthielten berichtsrelevante Ergebnisse. Diese Studienergebnisse zeigten keinen dramatischen Effekt, der aufgrund der geringen Ergebnissicherheit für einen Nutznachweis nötig gewesen wäre.

Mangels aussagekräftiger Evidenz sind Nutzen oder Schaden des Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie unklar.

## Details des Berichts

### A1 Projektverlauf

#### A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 20.08.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung eines „Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie“ beauftragt.

Der Auftrag geht auf einen Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V vom 14.05.2014 zurück [17]. Dort wird die Methode als Ergänzung des bisherigen erweiterten Neugeborenen-Screenings im Rahmen der Kinder-Richtlinien [16] beschrieben. Außerdem sollen auch die im Rahmen dessen eingesetzten Filterpapierkarten zum Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I verwendet und die Konzentration des Metabolits SA soll bestimmt werden. Aus diesem Grund wird auch im vorliegenden Bericht die Methode als Neugeborenen-Screening, unter Verwendung von Filterpapierkarten, MS/MS und der Bestimmung der SA-Konzentration, beschrieben. Dies wird bei der Definition der Prüfindervention in den Abschnitten A2.1.1.2, A2.1.2.2 und A2.1.3.2 berücksichtigt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Betroffenen unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei verschiedenen Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 13.11.2015 wurde am 20.11.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 18.12.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 26.01.2016) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 09.06.2016, wurde am 16.06.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 14.07.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die in der Stellungnahme vorgebrachten Argumente werden im Kapitel „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

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

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird.

Die zum Vorbericht eingegangene Stellungnahme wird in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

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

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

- In Abschnitt A2.1.2.2 wurde für vergleichende Studien zum Therapiebeginn die Intervention konkretisiert: Sie muss dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechen.
- In Abschnitt A2.1.5.3 wurde ergänzt, dass Konferenzabstracts im Rahmen der bibliografischen Recherche ausgeschlossen werden.

Darüber hinaus ergaben sich im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

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

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

Darüber hinaus ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

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

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

Darüber hinaus ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.



## **A2 Details der Methoden**

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

Der Nutzen des Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I kann auf 2 Wegen bewertet werden. Diese Herangehensweisen werden im Folgenden beschrieben.

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

Der Nutzen von Screeningmaßnahmen lässt sich anhand von prospektiv geplanten vergleichenden Interventionsstudien der gesamten Screeningkette unter Beachtung patientenrelevanter Endpunkte bewerten. Idealerweise werden Personen einer Gruppe randomisiert zugeteilt [18]. Liegen weder solche randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) noch nicht randomisierte Interventionsstudien vor, können im Rahmen dieser Fragestellung vergleichende Studien mit niedrigerem Evidenzniveau hinzugezogen werden. Auf Basis dieser sind Nutzensaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen.

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

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

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

### **A2.1.1.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

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

Die zu prüfende Intervention bildet das Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I. Dafür werden die im Rahmen der Neugeborenen-Untersuchung eingesetzten Filterpapierkarten verwendet und die SA-Konzentration mit der MS/MS bestimmt (siehe auch Abschnitt A1.1). Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Beide müssen an einer unabhängigen Stichprobe entwickelt worden sein. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in den Kinder-Richtlinien genannten Zeitrahmen übertragbar sein. Als Vergleichsintervention gilt kein Screening.

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

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben),
- Morbidität (zum Beispiel Leberversagen, Lebertransplantation, hepatozelluläres Karzinom, neurologische Krisen),
- Krankenhausaufenthalte,
- Entwicklungsstörungen (zum Beispiel Störungen der kognitiven, psychosozialen, emotionalen, grob- und feinmotorischen Entwicklung),
- unerwünschte Ereignisse,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität des Kindes (gemessen zum Beispiel durch Proxy-Rating).

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

### **A2.1.1.4 Studientypen**

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

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung scheinen RCTs und nicht randomisierte Interventionsstudien für die unter A2.1.1.2 genannte Intervention kaum erwartbar. Gleichzeitig

erscheint es denkbar, dass die zu prüfende Intervention einen dramatischen Effekt aufweist, der sich auch in Studien mit niedrigerem Evidenzniveau nicht allein durch Verzerrung erklären lässt. Wenn die auf RCTs und nicht randomisierten Interventionsstudien basierende Datenlage nicht hinreicht, um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden des Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können, werden zu dieser Fragestellung daher auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls stärken. Auf Basis solcher Studien sind Nutzensaussagen nur möglich, wenn dramatische Effekte vorliegen.

#### A2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

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

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

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
INS1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
INS2	Prüfintervention: Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I unter Verwendung von Filterpapierkarten, MS/MS und der Bestimmung der SA-Konzentration (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
INS3	Vergleichsintervention: kein Screening auf Tyrosinämie Typ I (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
INS4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
INS5	Studientypen: RCT, nicht randomisierte Interventionsstudien, Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich)
INS6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [19] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [20], TREND- [21] oder STROBE-Statements [22] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; MS/MS: Tandem-Massenspektrometrie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SA: Succinylaceton; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

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

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

### **A2.1.2.1 Population**

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

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

Die zu prüfende Intervention bildet ein früherer Therapiebeginn. Als Vergleichsintervention gilt ein späterer Therapiebeginn. Bezüglich der Definitionen von „früherem Therapiebeginn“ und „späterem Therapiebeginn“ bestehen keine Einschränkungen, jedoch dürfen die eingesetzten Therapiemethoden keine wesentlichen Unterschiede aufweisen und müssen dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechen. Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

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

Für die Untersuchung werden die in Abschnitt A2.1.1.3 aufgeführten patientenrelevante Endpunkte betrachtet.

### **A2.1.2.4 Studientypen**

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

### **A2.1.2.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

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

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

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
INT1	Patienten mit Tyrosinämie Typ I (siehe auch Abschnitt A2.1.2.1)
INT2	Prüfintervention: frühere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2)
INT3	Vergleichsintervention: spätere Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2.2)
INT4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.2.3 formuliert
INT5	Studientypen: Kohortenstudien (auch retrospektiv oder mit historischem Vergleich)
INT6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [19] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [20], TREND- [21] oder STROBE-Statements [22] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

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

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

In die Bewertung werden Studien mit Neugeborenen aufgenommen.

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

Indextest ist die Untersuchung von Blutproben unter Verwendung von Filterpapierkarten auf die SA-Konzentration mit der MS/MS. Der Zeitpunkt der Probenentnahme soll auf den in den Kinder-Richtlinien genannten Zeitrahmen übertragbar sein. Die laboranalytische Methodik und der Grenzwert zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse müssen prospektiv festgelegt worden sein. Beide müssen an einer unabhängigen Stichprobe entwickelt worden sein.

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

Referenztest sind die genetische Analyse und / oder die Nachbeobachtung der unauffälligen Befunde.

#### **A2.1.3.4 Zielgrößen**

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

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

Um die diagnostische Güte des Indextests zur Erkennung von Tyrosinämie Typ I bei Neugeborenen möglichst unverzerrt bestimmen zu können, soll eine Gruppe von Neugeborenen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt prospektiv rekrutiert und mit der MS/MS gescreent wurde, zeitnah (Querschnittsdesign) mit dem Referenztest (nach-)untersucht werden. Als Referenztest für unauffällige Befunde wird auch die Nachbeobachtung akzeptiert. Dabei sind ein konsekutiver Einschluss der Neugeborenen und die Dokumentation der fehlenden Werte notwendig.

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

Ist die Datenlage aus Studien, die sowohl positive als auch negative Ergebnisse mit dem Referenztest direkt überprüfen (komplette Verifikation), unzureichend, können Studien im VOPT-Design (VOPT: Verification of only positive Testers) herangezogen werden. Dabei werden alle positiven Ergebnisse im Indextest mit dem Referenztest untersucht [23]. Eine Bewertung der negativ getesteten Fälle und damit eine Bestimmung der Sensitivität oder Spezifität des Tests ist mit einer solchen Studie nicht möglich.

### A2.1.3.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

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

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

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
D1	Neugeborene (siehe auch Abschnitt A2.1.3.1)
D2	Indextest: Bestimmung des SA-Gehalts aus Blutproben auf Filterpapierkarten mittels MS/MS (siehe auch Abschnitt A2.1.3.2)
D3	Referenztests: genetische Analyse, Nachbeobachtung (siehe auch Abschnitt A2.1.3.3)
D4	Zielgrößen: personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.1.3.4)
D5	diagnostische Kohorten- und Fall-Kontrollstudien (siehe auch Abschnitt A2.1.3.5)
D6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [24] oder STROBE-Statements [22] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>MS/MS: Tandem-Massenspektrometrie; SA: Succinylaceton; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

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

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

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

## **A2.1.5 Informationsbeschaffung**

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

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

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

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

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

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

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

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

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **A2.1.6 Informationsbewertung**

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

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

#### **Datenextraktion**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

##### **Datenextraktion**

Aus den Unterlagen zu den Studien, die die unter A2.1.3 beschriebenen Einschlusskriterien erfüllen, werden Informationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [25]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur diagnostischen Güte wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

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

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

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

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

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [26].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [27].

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

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

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

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [28]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [29].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [30]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.7.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.7.5).

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

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [31] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem wird, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien eine Meta-Analyse anhand der Sensitivität und Spezifität in einer bivariaten Meta-Analyse durchgeführt [32]. Die

Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [33,34]. Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Meta-Analysen in der Regel nicht dargestellt.

Falls die bivariate Meta-Analyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Meta-Analyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen dargestellt [35].

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

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von Sensitivitätsanalysen untersucht.

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

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

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

Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns abgeleitet werden. Die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens des Screenings berücksichtigt dann sowohl die Aussagesicherheit bezüglich des Nutzens eines früheren Therapiebeginns als auch das Verzerrungspotenzial bezüglich der diagnostischen Güte.

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

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

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

#### A2.1.7.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

#### A2.1.7.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz

zu den in Abschnitt A2.1.7.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Ethnie.

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

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

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

### **Spezifizierungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

- Studien zum Vergleich eines früheren vs. eines späteren Therapiebeginns
  - Die Diagnosestellung bei Patienten mit früherem Therapiebeginn musste auf die Screeningsituation übertragbar sein (siehe Abschnitt A2.1.2.1). Dazu mussten Patienten im Neugeborenen-Screening identifiziert worden sein und / oder die NTBC-Therapie im ersten Lebensmonat begonnen worden sein.
  - Die eingesetzte Therapie musste dem aktuellen Behandlungsstandard entsprechen (siehe Abschnitt A2.1.2.2). Als aktueller Behandlungsstandard wurde eine NTBC-Therapie angenommen. Diese sollte unmittelbar nach Diagnosestellung beginnen [4,6]. Für die Nutzenbewertung sollte daher bei Patienten mit späterem Therapiebeginn zwischen dem Diagnosezeitpunkt und NTBC-Therapiebeginn nicht mehr als 2 Monate vergangen sein, um dem aktuellen Behandlungsstandard zu entsprechen.
  - Eingeschlossen wurden Kohortenstudien, die Patienten mit früherem Therapiebeginn und Patienten mit späterem Therapiebeginn verglichen (siehe Abschnitt A2.1.2.4). Sofern der angestellte Vergleich nicht dem der Nutzenbewertung entsprach, wohl aber patientenbezogene Daten gegeben waren, wurden Patienten den geforderten Gruppen

zugeordnet. Der Interventionsgruppe wurden dann Patienten zugeordnet, die über ein Neugeborenen-Screening diagnostiziert und / oder ab dem ersten Lebensmonat mit NTBC behandelt wurden. Der Vergleichsgruppe wurden Patienten zugeordnet, die nach dem ersten Monat mit NTBC behandelt wurden, sofern zwischen Diagnose und NTBC-Therapiebeginn nicht mehr als 2 Monate lagen oder davon ausgegangen werden konnte, dass NTBC zum Zeitpunkt der Diagnosestellung verfügbar war.

**Änderungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan**

Es wurden keine Änderungen vorgenommen.

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

Es wurden keine Spezifizierungen und / oder Änderungen vorgenommen.



### **A3 Details der Ergebnisse**

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

##### **A3.1.1 Primäre Suchquellen**

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

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

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 14.06.2016 statt.

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

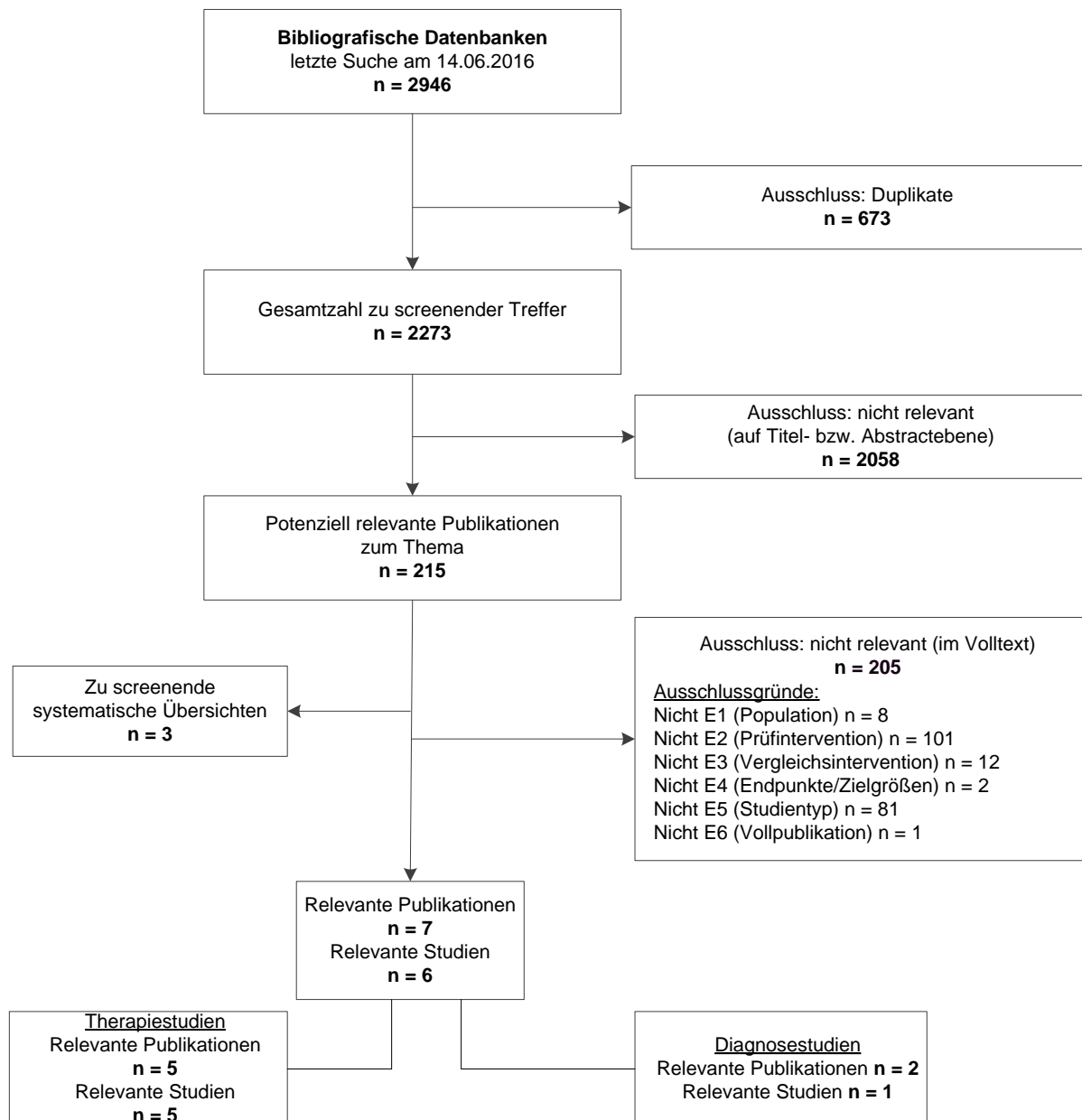


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

### A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

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

Für die in Tabelle 6 dargestellte Studie konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden. Die Studie wurde 2006 komplettiert und Ergebnisse nicht veröffentlicht. Es wurde keine Autorenanfragen gestellt.

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

Studienregister ID	Studie	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00004443	Study of NTBC for Tyrosinemia I	ClinicalTrials.gov [36]	abgeschlossen	nein
<p>a: Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 2, Tabelle 3 oder Tabelle 4 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.</p>				

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 14.06.2016 statt.

### A3.1.2 Weitere Suchquellen

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

#### A3.1.2.1 Systematische Übersichten

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

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

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

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

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

#### A3.1.2.3 Anhörung

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

#### A3.1.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 7). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen. Die individuellen Patientendaten konnten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da Angaben über die Nachbeobachtungsdauer pro Patient bzw. pro Gruppe und über die Vollständigkeit des Kollektivs fehlten, sowie aufgrund der Tatsache, dass augenscheinlich inkonsistente Daten zum Alter bei Therapiebeginn und / oder Diagnosealter vorlagen.

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
<b>Bartlett 2014</b>	Inkonsistente Daten: Grund für Therapiebeginn vor Diagnosestellung	nein	entfällt
<b>Larochelle 2012</b>	Grund für verspäteten NTBC-Therapiebeginn trotz Diagnose im Neugeborenen-Screening	nein	entfällt
<b>Mayorandan 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Überschneidung des Patientenkollektivs mit anderen eingeschlossenen Studien des Vorberichts (Herkunft des Patientenkollektivs)</li> <li>▪ Nachbeobachtungsdauer pro Gruppe / pro Patient</li> <li>▪ individuelle Patientendaten</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine Überschneidung</li> <li>▪ Nachbeobachtungsdauer pro Gruppe: keine Antwort</li> <li>▪ Übermittlung individueller Patientendaten</li> </ul>
<b>McKiernan 2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter der einzelnen Patienten bei Studienende (Gruppe 1)</li> <li>▪ Alter bei NTBC-Therapiebeginn (Gruppe 2)</li> <li>▪ Alter bei Diagnosestellung (Gruppe 2)</li> <li>▪ Details zur Kohortenzusammensetzung</li> </ul>	ja	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ individuelle Angaben</li> <li>▪ Alter bei Vorstellung in Klinik entspricht Alter bei Diagnose und Alter bei NTBC-Behandlungsbeginn</li> <li>▪ Identifikation der gescreenten Kinder über behandelte Geschwister</li> </ul>

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 6 relevante Studien (7 Dokumente) identifiziert werden – 5 Dokumente beziehen sich auf 5 Studien zum Therapiebeginn, 2 Dokumente auf eine Studie zur diagnostischen Güte (siehe auch Tabelle 8). Die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.1. Keine dieser Studien konnten nur aus nicht öffentlichen Quellen identifiziert werden.

Tabelle 8: Studienpool

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern	Individuelle Patientendaten
<b>Studien zum Therapiebeginn</b>			
<b>Bartlett 2014</b>	[37]	nein	entfällt
<b>Larochelle 2012</b>	[38]	nein	entfällt
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	[39]	nein	entfällt
<b>Mayorandan 2014</b>	[40]	nein	ja
<b>McKiernan 2015</b>	[41]	nein	ja (siehe Inhalt Autorenanfrage)
<b>Studie zur Testgüte</b>			
<b>La Marca 2011</b>	[42,43]	nein	entfällt

### A3.1.4 Studien unklarer Relevanz

Für einen Eintrag in der Studienregisterrecherche konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden (siehe Abschnitte 4.7 und A3.1.1.2).

## A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn

### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Autoren von **Bartlett 2014** analysierten retrospektiv alle 38 Patienten mit Tyrosinämie Typ I, die zwischen 1989 und 2009 im Birmingham Children's Hospital behandelt wurden. Es wurden Patienten verglichen, die ohne und mit NTBC behandelt wurden. Patienten mit NTBC wurden nach frühem (bis 2. Monat), mittlerem (2. bis 6. Monat) und spätem (nach 6. Monat) Therapiebeginn unterteilt. Es wurden auch Angaben pro Patient gemacht. Anhand dieser konnten Patienten der für die Nutzenbewertung relevanten Interventions- bzw. Vergleichsgruppe zugeordnet werden. Die Studienpopulation von 38 Patienten umfasste 7 Patienten, die nicht mit NTBC behandelt wurden. 10 Patienten wurden zu einem Zeitpunkt diagnostiziert und therapiert, der auf die Screeningsituation übertragbar war, und wurden der Interventionsgruppe zugeordnet. Der Vergleichsgruppe wurden 15 Patienten zugeordnet. Für 4 dieser 25 Patienten wurde ein Therapiebeginn angegeben, der vor dem Diagnosezeitpunkt gelegen haben soll. Ob bei den 4 Patienten die Therapie infolge eines Verdachts eingeleitet wurde, wird nicht beschrieben, würde aber auch nicht erklären, warum bei einem Patienten die Therapie 45 Monate vor Diagnose begann. Des Weiteren fehlten Angaben zur Nachbeobachtungsdauer. Eine Autorenanfrage konnte diese Punkte nicht klären. Daher konnten die Ergebnisse nicht zur Nutzenbewertung herangezogen und dargestellt werden.

In **Larochelle 2012** wurden 78 Patienten mit Tyrosinämie Typ I beschrieben, die in Kanada über das Neugeborenen-Screening diagnostiziert worden waren. Die Patienten wurden je nach NTBC-Therapiebeginn in Gruppen eingeteilt. Bei 24 Patienten begann die Therapie bis zum 30. Lebensjahr, bei 26 Patienten später. 28 Patienten wurden nicht mit NTBC behandelt und waren für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die Gruppen wurden miteinander verglichen und es wurden individuelle Patientendaten angegeben. Die Patienten wurden bis zur Durchführung einer Lebertransplantation oder 5 Jahre beobachtet, die Datenbank wurde am 01.08.2009 geschlossen. 22 der 26 Patienten, bei denen die NTBC-Therapie nach dem 30. Lebensjahr begann, wurden vor dieser für ca. 2 bis ca. 85 Monate diätisch therapiert; 4 Patienten erhielten in den ersten 6 bis 12 Monaten nach Diagnose keine Therapie. Es scheint nicht auszuschließen, dass NTBC in diesem Zeitraum noch nicht verfügbar war. Nur bei 3 der 26 Patienten, bei denen die NTBC-Therapie nach dem 30. Lebensjahr begann, lag zwischen Diagnose und NTBC-Therapiestart ein maximaler Zeitraum von 2 Monaten. Der Vergleichsgruppe wurden demzufolge 3 Patienten zugeordnet. Die Interventionsgruppe umfasst 24 Patienten. Es waren Ergebnisse zu Mortalität, Lebertransplantation, neurologische Krisen, Nierenversagen, tyrosinämieinduzierte Krankenhausaufenthalte und unerwünschte Ereignisse in Form der Photophobie relevant. HCC und Leberversagen wurden nur für die Patienten mit Lebertransplantationen dargestellt.

Die Autoren von **Masurel-Paulet 2008** beschrieben retrospektiv die Langzeitergebnisse von 46 Tyrosinämie-Patienten, die in Frankreich mit NTBC und Diät behandelt wurden. Die mittlere Behandlungsdauer lag bei 4,9 Jahren. Sie verglichen Patienten, bei denen die Behandlung vor dem 6., zwischen dem 6. und 24. sowie nach dem 24. Lebensmonat begann. Es werden auch individuelle Patientendaten angegeben. Mit diesen konnten Patienten in Interventions- bzw. Vergleichsgruppe zugeordnet werden, wie sie für die Nutzenbewertung relevant sind. Die Kohorte umfasste 4 Patienten, bei denen die NTBC-Behandlung zwischen dem 6. Monat und 15. Jahr nach Diagnosestellung begann. Dies entspricht nicht dem aktuellen Behandlungsstandard. Bei 3 Patienten begann die Therapie zu einem Zeitpunkt, der auf die Screeningsituation übertragbar war; diese konnten der Interventionsgruppe zugeordnet werden. Der Vergleichsgruppe wurden 39 Patienten zugeordnet. Für alle Patienten wurden HCC und Lebertransplantationen berichtet. Die Mortalität konnte abgeleitet werden. Angaben zu unerwünschten Ereignissen wurden für alle Patienten zusammengefasst.

Für **Mayorandan 2014** wurden Fragebögen an 22 Stoffwechsel-Zentren in Europa, der Türkei und Israel verschickt, um allgemeine Informationen und Behandlungsprinzipien der Zentren zu erfragen. 21 Zentren stellten auch individuelle Daten für 168 Patienten zur Verfügung. 158 von diesen wurden mit NTBC behandelt, für 148 Patienten waren NTBC-Beginn und klinischer Verlauf bekannt. Für die Publikation wurden Gruppen unter anderem entsprechend dem Alter bei Therapiebeginn gebildet und Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1., zwischen 1. und 6., zwischen 7. und 12. sowie nach dem 13. Monat verglichen. Es werden auch Angaben zu Lebertransplantation, Leberversagen, Karzinomen, neurologische Krisen, Epilepsie und Mortalität gemacht. Die Autoren stellten auf Anfrage die Sammlung individueller Patientendaten zur Verfügung. Weder aus der Publikation noch aus den individuellen Patientendaten ließen sich die Dauer und Vollständigkeit der Nachbeobachtung pro Gruppe und die Patientenselektion einschätzen. Daher konnten die Ergebnisse nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

In **McKiernan 2015** sollten Tyrosinämie-Patienten, die durch Screening diagnostiziert und mit NTBC behandelt wurden, mit erkrankten Geschwisterkindern verglichen werden. 12 Patienten wurden aufgrund eines erkrankten Geschwisterkindes, durch Screening auf PKU oder in einem anderen Land im Neugeborenen-Screening entdeckt. 2 Patienten wurden zwar im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings auf PKU entdeckt, aber die NTBC-Therapie wurde erst im 2. Lebensmonat begonnen. Sie wurden der Vergleichsgruppe zugeordnet. Es wurden 5 ältere, erkrankte Geschwister beschrieben, die mit einem medianen Alter von 4 Monaten symptomatisch in der Klinik vorstellig und von denen 4 mit NTBC therapiert wurden. Diese 4 wurden auch der Vergleichsgruppe zugeordnet. Diese umfasste demzufolge 6 Patienten. Es wurde kein Zeitraum genannt, in dem Patienten erfasst wurden. Die Vollständigkeit des Kollektivs und die Kohortenzusammensetzung konnten nicht abgeschätzt werden. Die Patienten wurden mindestens 4,5 Jahre nachbeobachtet und Lebertransplantationen, Leberversagen und Todesfälle berichtet.

Details der Studien sind in Tabelle 9 bis Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn

Studie	Studiendesign	Patientenzahl	Früherer Therapiebeginn Zahl der Patienten	Späterer Therapiebeginn Zahl der Patienten	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Bartlett 2014</b>	retrospektive vergleichende Kohortenstudie <sup>b</sup>	N = 38 <sup>c</sup>	n = 10 <sup>d</sup>	n = 15 <sup>d</sup>	Großbritannien, Birmingham 1989–2009 <sup>e</sup>	k. A.	Lebertransplantationen, HCC, Nierenversagen
<b>Larochelle 2012</b>	(retrospektive) vergleichende Kohortenstudie <sup>e</sup>	N = 78 <sup>f</sup>	n = 24 <sup>g</sup>	n = 3 <sup>h</sup>	Kanada, Provinz Québec 1984–2009	Patienteneinschluss 1984–2004  Nachbeobachtung 5 J oder bis zu einer Lebertransplantation oder bis zum 01.08.2009	Mortalität, Lebertransplantationen, HCC, neurologische Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalte, unerwünschte Ereignisse
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	retrospektive vergleichende Kohortenstudie <sup>i</sup>	N = 46 <sup>j</sup>	n = 3 <sup>d</sup>	n = 39 <sup>d</sup>	Frankreich 1990–k. A.	mittlere Behandlungsdauer 4,9 J	Mortalität, HCC, Lebertransplantationen, unerwünschte Ereignisse
<b>Mayorandan 2014</b>	retrospektive Kohortenstudie <sup>k</sup>	N = 168 <sup>l</sup>	n = 37 <sup>m</sup>	n = 111 <sup>m</sup>	21 Zentren in Europa, Israel, Türkei k. A.	mittlere Nachbeobachtungsdauer: 9,1 J +/-6,3 J	Lebertransplantationen, Leberversagen, Karzinome, neurologische Krisen, Epilepsie, Mortalität, unerwünschte Ereignisse
<b>McKiernan 2015</b>	vergleichende Kohortenstudie <sup>n</sup>	N = 17 <sup>o</sup>	n = 10	n = 6	Großbritannien, Birmingham k. A.	Nachbeobachtungsdauer: ≥ 3 J <sup>p</sup>	Mortalität, Lebertransplantationen, Leberversagen

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn (Fortsetzung)

- a: In den Publikationen wurde nicht zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden. Hier wurden ausschließlich Endpunkte angegeben, die für diese Nutzenbewertung relevant waren.
- b: In der Publikation wurden Patienten ohne NTBC-Therapie und Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 2., zwischen 2. und 6. sowie nach dem 6. Monat verglichen. Es wurden auch Angaben pro Patient gegeben, sodass ein Vergleich, der auf den für die Nutzenbewertung relevanten zeitlichen Vergleich übertragbar ist, angestellt werden konnte.
- c: Die Studienpopulation von 38 Patienten umfasste auch 7 Patienten ohne NTBC-Therapie. Diese Gruppe war für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.
- d: Für diese Nutzenbewertung wurden die Patienten gemäß individuellen Angaben in der Publikation der Gruppe zugeordnet. Der Gruppe der Patienten mit einem früheren Therapiebeginn wurden dabei die Patienten zugeordnet, deren Therapie zu einem Zeitpunkt beginnt, der auf den für die Nutzenbewertung relevanten zeitlichen Vergleich übertragbar ist.
- e: Ereignisse bis 1994 wurden retrospektiv erhoben.
- f: 28 der 78 Patienten erhielten keine NTBC-Therapie. Diese Gruppe war für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.
- g: Die Gruppe umfasst Patienten mit einem Therapiebeginn im ersten Lebensmonat.
- h: 26 Patienten wurden erst nach dem 30. Lebensstag mit NTBC therapiert. Einer Grafik der Publikation kann entnommen werden, dass bei nur 3 dieser Patienten die Spanne zwischen Diagnose und Therapiebeginn kleiner als 2 Monate war und der aktuellen Behandlung entspricht.
- i: In der Publikation wurden Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 6., zwischen 6. und 24. sowie nach dem 24. Monat verglichen. Es wurden auch Angaben pro Patient gegeben, sodass ein Vergleich, der auf den für die Nutzenbewertung relevanten zeitlichen Vergleich übertragbar ist, angestellt werden konnte.
- j: Bei 4 Patienten erfolgte die NTBC-Therapie zwischen 6 Monaten und 15 Jahren nach Diagnosestellung. Die Daten dieser Patienten blieben für die Nutzenbewertung unberücksichtigt.
- k: Es wurden Fragebögen an 22 Zentren verschickt. 21 dieser stellten individuelle Patientendaten für 168 Patienten zur Verfügung.
- l: Die Studienpopulation von 168 Patienten umfasste auch 10 Patienten ohne NTBC-Therapie, die für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt blieben. Für 148 Patienten sind NTBC-Beginn und klinischer Verlauf bekannt.
- m: In der Publikation wurden Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1., zwischen 1. und 6., zwischen 7. und 12. sowie nach dem 13. Monat verglichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1. Monat mit den Patienten mit einem späteren NTBC-Therapiebeginn verglichen und in die Patientengruppe mit früherem und späterem Therapiebeginn zugeordnet.
- n: In der Publikation wurden Patienten, die im Screening entdeckt und behandelt wurden, mit erkrankten Geschwistern verglichen. Es wird nicht beschrieben, ob die Daten retrospektiv oder prospektiv erhoben wurden.
- o: Die Gruppe der Patienten mit späterem Therapiebeginn enthält auch einen Patienten, der nicht mit NTBC behandelt und von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurde. 2 Patienten wurden zwar im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings auf PKU entdeckt, aber die NTBC-Therapie wurde erst im 2. Lebensmonat begonnen. Sie wurden der Vergleichsgruppe zugeordnet.
- p: 12 Patienten der Gruppe der Patienten mit früherem Therapiebeginn der Publikation werden bis zu einem medianen Alter von 8,5 J (3–12,5) nachbeobachtet; die 4 Patienten der Gruppe mit späterem Therapiebeginn bis zum 10., 17., 19 J.
- HCC: hepatozelluläres Karzinom; J.: Jahr / Jahre; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n: Anzahl der Patienten in Gruppe; NTBC: Nitisinon



Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien zum Therapiebeginn

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Bartlett 2014</b>	Behandlung im Birmingham Children's Hospital zwischen 1989 und 2009	k. A.
<b>Larochelle 2012</b>	bekannte Patienten in Québec, Kanada <u>Für NTBC-Gruppen:</u> ▪ mindestens 2 Wochen Therapie mit NTBC	<u>Für NTBC-Gruppen:</u> ▪ Dokumentation von fehlender Compliance ▪ Transplantation
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	k. A.	k. A.
<b>Mayorandan 2014</b>	k. A.	k. A.
<b>McKiernan 2015</b>	k. A.	k. A.
k. A.: keine Angabe; NTBC: Nitisinon		

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zum Therapiebeginn

Studie	N	Geschlecht [w / m], %	Alter bei Diagnose [Monate], MW (SD)	Alter bei Therapiebeginn [Monate], MW (SD)	Zeitabstand zwischen Diagnose und NTBC-Therapiebeginn [Monate], MW (SD)
<b>Bartlett 2014</b>	38 <sup>a</sup>				
früherer NTBC-Therapiebeginn <sup>b</sup>	10	40 / 60 <sup>c</sup>	< 1 (n. b.)	< 1 (n. b.)	< 1 (n. b.)
späterer NTBC-Therapiebeginn	15	53 / 47 <sup>c</sup>	11 (14) <sup>c</sup>	8 (10) <sup>c</sup>	n. b. <sup>d</sup>
<b>Larochelle 2012</b>	78 <sup>e</sup>				
früherer NTBC-Therapiebeginn <sup>f</sup>	24	k. A.	≤ 1 <sup>g</sup> (k. A.)	≤ 1 (k. A.)	≤ 1 (k. A.)
späterer NTBC-Therapiebeginn	3 <sup>h</sup>	k. A.	≤ 1 <sup>g</sup> (k. A.)	k. A.	≤ 2 (k. A.)
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	46 <sup>i</sup>				
früherer NTBC-Therapiebeginn <sup>b</sup>	3	k. A.	< 1 (1) <sup>c</sup>	< 1 (1) <sup>c</sup>	0,2 <sup>c</sup> (0,3)
späterer NTBC-Therapiebeginn	39	k. A.	9 (16) <sup>c</sup>	9 (16) <sup>c</sup>	0,4 <sup>c</sup> (0,5)
<b>Mayorandan 2014</b>	168 <sup>j</sup>	40 / 60 <sup>c</sup>			
früherer NTBC-Therapiebeginn <sup>k</sup>	37	k. A.	< 1 <sup>f</sup> (k. A.)	< 1 (k. A.)	k. A.
späterer NTBC-Therapiebeginn	111	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>McKiernan 2015</b>	17 <sup>l</sup>				
früherer NTBC-Therapiebeginn <sup>m</sup>	10	30 / 70 <sup>n</sup>	8 Tage (8)	8 Tage (8)	0 (n. b.)
späterer NTBC-Therapiebeginn <sup>o</sup>	6	67 / 33 <sup>c</sup>	k. A.	5 (6)	0 (n. b.)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien zum Therapiebeginn  
(Fortsetzung)

- a: 7 der 38 Patienten erhielten keine NTBC-Therapie. Diese waren für die Nutzenbewertung nicht relevant. 6 Patienten wurden erst nach mehr als 2 Monaten nach Diagnosestellung mit NTBC behandelt und sind für die Nutzenbewertung nicht relevant.
- b: Dieser Gruppe wurden die Patienten zugeordnet, deren Therapie zu einem Zeitpunkt beginnt, der auf die Screeningsituation übertragbar ist.
- c: eigene Berechnung
- d: Bei 4 von 15 Patienten war das Alter bei Therapiebeginn kleiner als das Alter bei Diagnose. Aufgrund dieser Dateninkonsistenz wurden keine eigenen Berechnungen durchgeführt.
- e: Die Studienpopulation von 78 Patienten umfasste auch 28 Patienten ohne NTBC-Therapie. Diese Gruppe war für die Nutzenbewertung nicht relevant.
- f: Die Gruppe umfasst Patienten mit einem Therapiebeginn im ersten Lebensmonat.
- g: Es fehlen spezifische Angaben. Jedoch kann angenommen werden, dass die Patienten im Neugeborenenalter diagnostiziert wurden.
- h: 26 Patienten wurden erst nach dem 30. Lebenstag mit NTBC therapiert. Einer Grafik der Publikation kann entnommen werden, dass bei nur 3 dieser Patienten die Spanne zwischen Diagnose und Therapiebeginn kleiner als 2 Monate war und der aktuellen Behandlung entspricht.
- i: Bei 4 Patienten erfolgte die NTBC-Therapie zwischen 6 Monaten und 15 Jahren nach Diagnosestellung. Die Daten dieser Patienten blieben für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt.
- j: Die Studienpopulation von 168 Patienten umfasste auch 10 Patienten ohne NTBC-Therapie, die für die vorliegende Nutzenbewertung unberücksichtigt blieben. Für 148 Patienten sind NTBC-Beginn und klinischer Verlauf bekannt.
- k: In der Publikation wurden Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1., zwischen 1. und 6., zwischen 7. und 12. sowie nach dem 13. Monat verglichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1. Monat mit den Patienten mit einem späteren NTBC-Therapiebeginn verglichen und der Gruppen von Patienten mit früherem und späterem Therapiebeginn zugeordnet.
- l: Ein Patient wurde nicht mit NTBC behandelt und wurde für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.
- m: Die Gruppe umfasste Patienten, die im Neugeborenen-Screening diagnostiziert und bei denen zwischen dem 2. und 52. Tag die NTBC-Behandlung begann.
- n: Die Angabe wurde der Tabelle entnommen; im Text finden sich andere Angaben.
- o: Die Gruppe umfasste ältere, erkrankte Geschwister von Patienten mit früherem Therapiebeginn, die in der Klinik symptomatisch vorstellig wurden.
- k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl eingeschlossener Patienten; n. b.: nicht berechenbar; NTBC: Nitisinon; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn

Studie	Intervention	Vergleich
<b>Bartlett 2014</b>	NTBC-Therapiebeginn im ersten Lebensmonat <sup>a</sup>	NTBC-Therapiebeginn nach dem ersten Lebensmonat <sup>a</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spezifika der NTBC-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ bis 1995 zu Beginn 0,6 mg/kg tgl.</li> <li>▫ ab 1995 zu Beginn 1,0 mg/kg tgl.</li> <li>▫ Anpassung je nach klinischem und biochemischen Ansprechen</li> </ul> </li> <li>▪ Begleittherapie: k. A.</li> </ul>	
<b>Larochelle 2012</b>	NTBC-Therapiebeginn vor 30. Lebenstag für mindestens 2 Wochen	NTBC-Therapiebeginn nach 30. Lebenstag für mindestens 2 Wochen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spezifika der NTBC-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zu Beginn 0,6 bzw. 1,0 mg/kg tgl. in 2 Einzeldosen</li> <li>▫ in den ersten 2 Jahren Studienpräparat, danach kommerziell produziertes NTBC-Präparat</li> </ul> </li> <li>▪ Begleittherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ phenylalanin- und tyrosinarme Diät; Ziel: Tyrosinspiegel im Plasma 200–400 µmol/l</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	NTBC-Therapiebeginn im ersten Lebensmonat <sup>b</sup>	NTBC-Therapiebeginn nach dem ersten Lebensmonat <sup>b</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spezifika der NTBC-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zu Beginn: 1,17 mg/kg tgl. MW (Spanne: 0,5–2,5)</li> <li>▫ nach mittlerer Behandlungsdauer von 4 Jahren und 9 Monaten: 0,95 mg/kg tgl. MW (Spanne: 0,5–1,7)</li> </ul> </li> <li>▪ Begleittherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ proteinarme Diät und Ersatztherapie mit phenylalanin- und tyrosinlosen Aminosäuren; Ziel: Tyrosinspiegel im Plasma &lt; 500 µmol/l</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Mayorandan 2014</b>	NTBC-Therapiebeginn im ersten Lebensmonat <sup>c</sup>	NTBC-Therapiebeginn nach dem ersten Lebensmonat <sup>c</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spezifika der NTBC-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zu Beginn: 1,7 mg/kg tgl. MW (SD:0,5, Spanne: 0,2–5)</li> <li>▫ im 1. Lebensjahr: 1,2 mg/kg tgl. MW (SD:0,3, Spanne: 0,7–2)</li> <li>▫ zwischen 1. und 6. Lebensjahr: 1,1 mg/kg tgl. MW (SD:0,3, Spanne: 0,3–2)</li> <li>▫ zwischen 6. und 10. Lebensjahr: 1,0 mg/kg tgl. MW (SD:0,3, Spanne: 0,05–2,6)</li> <li>▫ nach 10. Lebensjahr: 0,91 mg/kg tgl. MW (SD: k. A., Spanne: 0,2–2,6)</li> <li>▫ zum Erhebungszeitpunkt: 1,0 mg/kg tgl. MW (SD: 0,3, Spanne: 0,3–2)</li> <li>▫ aufgeteilt in 1–3 Dosen tgl.</li> </ul> </li> <li>▪ Begleittherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ zentrumsspezifische Diät mit einer mittleren Proteinzufuhr von 0,5–1,4 g/kg tgl.<sup>d</sup></li> </ul> </li> </ul>	

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien zum Therapiebeginn (Fortsetzung)

<b>McKiernan 2015</b>	NTBC-Therapiebeginn im ersten Lebensmonat, nach Diagnose im Screening	NTBC-Therapiebeginn nach dem ersten Lebensmonat
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Standardprotokoll der NTBC-Therapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 1 mg/kg tgl. für mindestens die ersten 3 Monate</li> <li>▫ Dosisanpassung nach Körpergewicht bis zu 10 kg, danach nach NTBC-Konzentration im Blut</li> </ul> </li> <li>▪ Begleittherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Vitaminersatz-Therapie für mindestens die ersten 3 Monate</li> <li>▫ phenylalanin- und tyrosinarme Diät</li> </ul> </li> </ul>		
<p>a: In der Publikation werden Patienten ohne NTBC-Therapie und Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 2., zwischen 2. und 6. sowie nach dem 6. Monat verglichen. Es wurden auch Angaben pro Patient gegeben, sodass ein Vergleich, der auf den für die Nutzenbewertung relevanten zeitlichen Vergleich übertragbar ist, angestellt werden konnte.</p> <p>b: In der Publikation werden Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 6., zwischen 6. und 24. sowie nach dem 24. Monat verglichen. Es wurden auch Angaben pro Patient gegeben, sodass ein Vergleich, der auf den für die Nutzenbewertung relevanten zeitlichen Vergleich übertragbar ist, angestellt werden konnte.</p> <p>c: In der Publikation werden Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1., zwischen 1. und 6., zwischen 7. und 12. sowie nach dem 13. Monat verglichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Patienten mit NTBC-Therapiebeginn bis zum 1. Monat mit den Patienten mit einem späteren NTBC-Therapiebeginn verglichen und Gruppen zugeordnet.</p> <p>d: Proteinzufuhr sinkt mit zunehmendem Alter der Patienten</p> <p>g: Gramm; g/kg: g pro Körpergewicht in kg; k. A.: keine Angaben; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; mg/kg: mg pro Körpergewicht in kg; MW: Mittelwert; NTBC: Nitisinon; SD: Standardabweichung; tgl.: täglich; µmol/l: Mikromol pro Liter</p>		

### A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Für die Nutzenbewertung wurden Ergebnisse aus 3 von 5 Studien zum Therapiebeginn herangezogen (siehe Abschnitt A3.2.1). Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene der Studien, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind, ist in der folgenden Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien zum Therapiebeginn

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren	Verblindung				Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung			
<b>Larochelle 2012</b>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	ja	hoch <sup>d</sup>	
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>e</sup>	ja	hoch <sup>d</sup>	
<b>McKiernan 2015</b>	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	nein <sup>f</sup>	hoch <sup>d</sup>	

a: In der Publikation finden sich keine ausreichenden Angaben.  
b: In der Publikation finden sich keine Angaben. Die Daten wurden (retrospektiv) aus der Praxis erhoben, daher ist von fehlender Verblindung auszugehen.  
c: Es fehlen Angaben zur Fallzahlplanung und zur Definition der Endpunkte.  
d: Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie.  
e: Es fehlen Angaben zur Fallzahlplanung, Definition der Endpunkte, der Nachbeobachtungsdauer. Es fehlen auch Angaben zu den 11 „Lost-to-Follow-up-Patienten“, die kein NTBC bekamen.  
f: Es fehlen Angaben zur Vollständigkeit der Kohorte und zum Zeitraum, in dem die Daten gewonnen wurden.  
NTBC: Nitisinon

### A3.3 Patientenrelevante Endpunkte – Studien zum Therapiebeginn

Für die Nutzenbewertung herangezogen wurden Daten aus 3 Studien zu Mortalität und Lebertransplantation. Zu Leberversagen, HCC, neurologischen Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalten und unerwünschten Ereignissen (Photophobie) lagen jeweils Daten aus einer Studie vor.

Tabelle 14: Übersicht zur Extraktion von patientenrelevanten Endpunkten aus Studien zum Therapiebeginn, Datenverfügbarkeit

Studie	Endpunkt	Morbidität										
		Mortalität	Leberversagen	Lebertransplantation	HCC	Neurologische Krisen	Nierenversagen	Epilepsie	Krankenhausaufenthalte	Entwicklungsstörungen	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte
Bartlett 2014		-	-	(-)	(-)	-	(-)	-	-	-	-	-
Larochelle 2012		● <sup>a</sup>	(-)	● <sup>a</sup>	(-)	● <sup>a</sup>	● <sup>a</sup>	-	● <sup>a</sup>	-	● <sup>a</sup>	-
Masurel-Paulet 2008		● <sup>b</sup>	-	● <sup>b</sup>	● <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	(-)	-
Mayorandan 2014		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	-	(-)	-	-	(-)	-
McKiernan 2015		● <sup>c</sup>	● <sup>c</sup>	● <sup>c</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-

a: während einer Mindestnachbeobachtung von 5 Jahren  
b: während einer mittleren Behandlungsdauer von 4,9 Jahren  
c: während einer Beobachtungsdauer von mindestens 4,5 Jahren  
-: Keine Daten vorhanden, (-): Daten nicht anwendbar; ●: Daten vorhanden und anwendbar  
HCC: hepatozelluläres Karzinom

### A3.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial aller Endpunkte, die in den 3 relevanten Studien berichtet werden, wird in Tabelle 15 dargestellt. Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene der Studien schlägt sich direkt nieder auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial. Die Ergebnisse zu Mortalität, Leberversagen, Lebertransplantationen, HCC, neurologischen Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalten und unerwünschten Ereignissen sind hoch verzerrt.

Tabelle 15: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Mortalität, Leberversagen, Lebertransplantationen, HCC, neurologische Krisen, Nierenversagen, Krankenhausaufenthalte und unerwünschte Ereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
<b>Larochelle 2012</b>	hoch <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>d</sup>	ja	hoch <sup>e</sup>
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	hoch <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>f</sup>	ja	hoch <sup>e</sup>
<b>McKiernan 2015</b>	hoch <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>d</sup>	nein <sup>g</sup>	hoch <sup>e</sup>

a: Es handelt sich um eine nicht randomisierte Studie.  
b: In der Publikation finden sich keine Angaben. Die Daten wurden (retrospektiv) aus der Praxis erhoben, daher ist von fehlender Verblindung auszugehen.  
c: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten nicht einschätzbar.  
d: Es fehlen Angaben zur Fallzahlplanung und zur Definition der Endpunkte.  
e: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.  
f: Es fehlen Angaben zur Fallzahlplanung, zur Definition der Endpunkte, zur Nachbeobachtungsdauer. Es fehlen auch Angaben zu den 11 „Lost-to-Follow-up-Patienten“, die kein NTBC bekamen.  
g: Es fehlen Angaben zur Vollständigkeit der Kohorte und zum Zeitraum, in dem die Daten gewonnen wurden.  
HCC: hepatozelluläres Karzinom; ITT: Intention to treat

### A3.3.2 Ergebnisse zu Mortalität

Ergebnisse der relevanten Studien zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 16 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu erkennen, dass die Mortalitätshäufigkeiten von 0 von 24 (0 %) zu 0 von 3 (0 %) und 0 von 3 (0 %) zu 1 von 39 (3 %) sowie 0 von 10 (0 %) zu 1 von 6 (17 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 16: Ergebnisse – Mortalität

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Larochelle 2012</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren	24	0 (0) <sup>a</sup>	3	0 (0) <sup>a</sup>
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	während einer mittleren Behandlungsdauer von 4,9 Jahren	3	0 (0) <sup>a</sup>	39	1 (3) <sup>a</sup>
<b>McKiernan 2015</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 4,5 Jahren	10	0 (0) <sup>a</sup>	6	1 (17) <sup>a</sup>

a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet.  
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe

### A3.3.3 Ergebnisse zu Leberversagen

Ergebnisse der relevanten Studie zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 17 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Da die Studie von zu wenigen Patienten berichtet, kann aus den Häufigkeiten eines Leberversagens von 0 von 10 (0 %) zu 3 von 6 (50 %) kein dramatischer Effekt abgeleitet werden.

Tabelle 17: Ergebnisse – Leberversagen

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>McKiernan 2015</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 4,5 Jahren	10	0 (0) <sup>a</sup>	6	3 (50) <sup>a</sup>

a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet.  
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe

### A3.3.4 Ergebnisse zu Lebertransplantation

Ergebnisse der relevanten Studien zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 18 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu



erkennen, dass die Häufigkeiten einer Lebertransplantation von 0 von 24 (0 %) zu 0 von 3 (0 %) und 0 von 3 (0 %) zu 2 von 39 (5 %) sowie 0 von 10 (0 %) zu 1 von 6 (17 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 18: Ergebnisse – Lebertransplantation

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Larochelle 2012</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren	24	0 (0) <sup>a</sup>	3	0 (0) <sup>a</sup>
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	während einer mittleren Behandlungsdauer von 4,9 Jahren	3	0 (0) <sup>a</sup>	39	2 (5) <sup>a</sup>
<b>McKiernan 2015</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 4,5 Jahren	10	0 (0) <sup>a</sup>	6	1 (17) <sup>a</sup>

a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet.  
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe

### A3.3.5 Ergebnisse zu HCC

Ergebnisse der relevanten Studie zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 19 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu erkennen, dass die Häufigkeiten einer Lebertransplantation von 0 von 3 (0 %) und 1 von 39 (3 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 19: Ergebnisse – HCC

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Masurel-Paulet 2008</b>	während einer mittleren Behandlungsdauer von 4,9 Jahren	3	0 (0) <sup>a</sup>	39	1 (3) <sup>a</sup>

a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet.  
k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe

### A3.3.6 Ergebnisse zu neurologischen Krisen

Ergebnisse der relevanten Studie zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 20 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu erkennen, dass die Häufigkeiten von 0 von 24 (0 %) und 0 von 3 (0 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 20: Ergebnisse – neurologische Krisen

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Larochelle 2012</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren	24	0 (0) <sup>a</sup>	3	0 (0) <sup>a</sup>
a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet. k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe					

### A3.3.7 Ergebnisse zu Nierenversagen

Ergebnisse der relevanten Studie zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 21 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu erkennen, dass die Häufigkeiten von 0 von 24 (0 %) und 0 von 3 (0 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 21: Ergebnisse – Nierenversagen

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Larochelle 2012</b>	während einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren	24	0 (0) <sup>a</sup>	3	0 (0) <sup>a</sup>
a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet. k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe					

### A3.3.8 Ergebnisse zu Krankenhausaufenthalten

Ergebnisse der relevanten Studie zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 22 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu erkennen, dass die Häufigkeiten von 0 von 24 (0 %) und 0 von 3 (0 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 22: Ergebnisse – Krankenhausaufenthalte

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Larochelle 2012</b>	tyrosinämieassoziierte Krankenhausaufenthalte während einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren	24	0 (0) <sup>a</sup>	3	0 (0) <sup>a</sup>
a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet. k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe					

### A3.3.9 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Ergebnisse der relevanten Studie zu diesem Endpunkt werden in Tabelle 23 dargestellt. Effektmaße wurden nicht berechnet. Aus der numerischen Darstellung in der Tabelle ist zu erkennen, dass die Häufigkeiten von 0 von 24 (0 %) und 0 von 3 (0 %) keinen dramatischen Effekt darstellen.

Tabelle 23: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse (Photophobie)

Studie	Endpunkt Definition	Früherer Therapiebeginn		Späterer Therapiebeginn	
		N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)
<b>Larochelle 2012</b>	Photophobie während einer Beobachtungsdauer von mindestens 5 Jahren	24	0 (0) <sup>a</sup>	3	0 (0) <sup>a</sup>
a: Die Prozentangaben wurden selbst berechnet. k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in Gruppe					

### A3.3.10 Meta-Analysen

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

### A3.3.11 Sensitivitätsanalysen

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

### A3.3.12 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

### A3.4 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien zur Testgüte

#### A3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden Tabellen wird die eingeschlossene Studie charakterisiert. Zur Studienpopulation wurden keine Angaben gemacht, die über die Anzahl hinausgehen. Es wurden weder Ein- / Ausschlusskriterien, das Alter noch die Geschlechtsverteilung beschrieben.

Tabelle 24: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur Testgüte

Studie	Studiendesign	Patientenanzahl	Studienziel	Evidenzstufe <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zielgrößen
<b>La Marca 2011</b>	diagnostische Kohortenstudie, VOPT	136 075 <sup>b</sup>	Bericht über Patienten mit positivem Testergebnis im Screening	III	Italien, Toskana 2007–2010 <sup>c</sup>	falsch-positive, richtig-positive Testergebnisse, PPV <sup>d</sup>
<p>a: Entspricht der Evidenzstufe des G-BA.  b: Anzahl der untersuchten Kinder seit Einführung von SA als erhobener Marker im Januar 2007  c: Bis 2010 wurden erkrankte Kinder beschrieben.  d: In der Publikation werden keine Zielgrößen a priori definiert, aber falsch-positive und richtig-positive Testergebnisse angegeben. Der PPV kann selbst berechnet werden.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PPV: positiver prädiktiver Wert; VOPT: Verification of only positive Testers</p>						

Tabelle 25: Charakterisierung von Index- und Referenztest

Studie	Indextest	Referenztest		
	Definition	Cut-off	bei positivem Testergebnis	bei negativem Testergebnis
<b>La Marca 2011</b>	simultane Messung von Acylcarnitinen, Aminosäuren und SA im Neugeborenen-Screening mittels MS/MS	SA $\geq$ 2 $\mu\text{mol/l}$	Genmutationsanalyse des FAH-Gens	k. A.
<p>k. A.: keine Angaben; <math>\mu\text{mol/l}</math>: Mikromol pro Liter; MS/MS: Tandem-Massenspektrometrie; SA: Succinylaceton</p>				

Die Publikation **La Marca 2011** berichtet auch von einem retrospektiven Vergleich, allerdings wurden dafür keine patientenrelevanten Endpunkte angegeben. In dem Teil der Publikation, der eine diagnostische Kohortenstudie im VOPT-Design beschreibt, wurden Blutproben auf Filterpapierkarten von 136 075 Neugeborenen untersucht und der SA-Gehalt wurde mittels MS/MS erhoben. Die Methode ist in älteren Publikationen beschrieben [11]. Für positive Testergebnisse wurden genetische Mutationen dargestellt und die Anzahl von Falsch-positiven wurde angegeben. Auf dieser Grundlage konnte der PPV selbst berechnet werden.

Die untersuchten Personen in **La Marca 2011** stammten aus einem Neugeborenen-Screeningprogramm in Italien. Es wurde nicht beschrieben, wie die Neugeborenen ausgewählt wurden, denen das Screening angeboten wurde; Angaben zur Probenzusammenstellung fehlen. Es ist unklar, ob die untersuchten Proben tatsächlich von sämtlichen für das Screeningprogramm in der Toskana infrage kommenden Neugeborenen stammten. Es wurde auch nicht dargestellt, bei wie vielen Personen keine Durchführung des Tests möglich war, der Test wiederholt werden musste und / oder deren Ergebnisse bei der Erhebung nicht (mehr) vorlagen.

#### A3.4.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und Bedenken der Übertragbarkeit

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene und die Bedenken der Übertragbarkeit auf die Fragestellung des Berichts sind in der folgenden Tabelle dargestellt. In der Studie **La Marca 2011** fanden sich keine Angaben über die Probenherkunft, die Auswahl der Eltern, denen der Test angeboten wurde, sowie deren Anzahl. Daher wurde das Verzerrungspotenzial der Studie mit hoch bewertet. Größere Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit lagen nicht vor.

Tabelle 26: Verzerrungspotenzial auf Studienebene und Bedenken der Übertragbarkeit

Studie		Patienten- selektion (Domäne 1)	Indextest (Domäne 2)	Referenztest <sup>a</sup> (Domäne 3)	Patientenfluss und zeitl. Ablauf (Domäne 4)	Zusammen- fassende Einschätzung
<b>La Marca 2011</b>	Verzerrungs- potenzial	hoch <sup>b</sup>	unklar <sup>c</sup>	unklar <sup>d</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch
	Bedenken bzgl. Übertragbarkeit	unklar <sup>f</sup>	gering	gering	-	gering
<p>a: Da es sich um eine Studie im VOPT-Design handelt, wird der Referenztest hier nur für Indextestpositive bewertet.</p> <p>b: Es werden keine Angaben zu Ausschlüssen und Konsekutivität der Stichprobe gemacht.</p> <p>c: Es fehlen Angaben dazu, ob der Indextest ohne Wissen über die Ergebnisse des Referenztests ausgewertet wurde und ob der Grenzwert prospektiv festgelegt wurde.</p> <p>d: Es ist unklar, ob die Ergebnisse des Referenztests ohne Wissen der Ergebnisse des Indextests ausgewertet wurden.</p> <p>e: Es wurde nicht zwischen eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten unterschieden. Es fehlen Angaben, welchen Eltern das Screening angeboten wurde, und Tests ohne Ergebnis.</p> <p>f: Es fehlen Angaben dazu.</p> <p>VOPT: Verification of only positive Testers</p>						

### A3.5 Zielgrößen in Studien zur Testgüte

#### A3.5.1 Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Testgüte aus der Studie werden in der folgenden Tabelle beschrieben.

Tabelle 27: Ergebnisse – Studien zur Testgüte

Studie	n	RP	FN	FP	RN	PPV (%), [95 %-KI]	Sensitivität (%), [95 %-KI]	Spezifität (%), [95 %-KI]
<b>La Marca 2011</b>	136 075	2	k. A.	0	k. A.	100 <sup>a</sup> [15,8; 100]	n. b.	n. b.
a: eigene Berechnung FP: Anzahl der falsch-positiven Testergebnisse; FN: Anzahl der falsch-negativen Testergebnisse; KI: Konfidenzintervall; n: Patientenzahl; n. b. nicht berechenbar; RN: Anzahl der richtig-negativen Testergebnisse; RP: Anzahl der richtig-positiven Testergebnisse; PPV: positiver prädiktiver Wert								

#### Meta-Analyse

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

#### Sensitivitätsanalyse

Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

#### Subgruppenanalyse

Es wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

## **A4 Kommentare**

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt. Eine Liste aller wesentlichen Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht findet sich in Abschnitt A4.4.

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

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 3 systematische Übersichten [44-46] identifiziert. In diesen wurden andere bzw. weitere Studien eingeschlossen als in die vorliegende Nutzenbewertung. Das ist vor allem dadurch begründet, dass für die systematischen Übersichten auch Studien mit Tyrosin als Marker relevant waren. Keine der systematischen Übersichten kommt zu dem Ergebnis, dass SA kein geeigneter Marker für ein Neugeborenen-Screeningprogramm sei.

### **A4.2 Bericht im Vergleich zu anderen Ländern und internationalen Leitlinien**

Insgesamt lässt sich weltweit kein einheitliches Bild in der Bewertung und der Anwendung eines Tyrosinose-Screenings erkennen. Im Folgenden werden daher Empfehlungen, Erfahrungen mit und Programme für Neugeborenen-Screening aus einzelnen Ländern beschrieben.

2013 hat eine internationale Arbeitsgruppe Literatur gesichtet und eine Empfehlung zur Behandlung von Tyrosinämie Typ I publiziert. In diesem wird Neugeborenen-Screening mit SA und eine frühe Therapie mit NTBC und Diät als „medical management of choice“ beschrieben [4].

Das australische National Health and Medical Research Council (NHRMC) empfiehlt ein Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie [47]. Die Health Resources and Services Administration (HRSA) des Department of Health and Human Services (DHHS) in den USA geht von einer effektiven Therapie für Tyrosinämie Typ I aus und empfiehlt u. a. daher ein Neugeborenen-Screening. Es wird auch betont, dass bei einem negativen Screeningergebnis aufgrund eines erhöhten Tyrosinspiegels die Diagnose nicht regelhaft ausgeschlossen werden sollte, da der Marker nicht als zuverlässig gilt [48]. 50 von 51 Staaten in den USA screenen auf Tyrosinämie; 38 Staaten verwenden dabei SA als Marker [3]. In [49] wird beschrieben, dass im portugiesischen Neugeborenen-Screeningprogramm bei erhöhten Tyrosinwerten SA im Urin untersucht wird. Auch für Teile Italiens wird ein Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie beschrieben [50,51]. Nach falschen Ergebnissen in der Toskana bei Tyrosin-Bestimmung wird dort seit 2007 SA als Marker erhoben [11,42,43]. Auch für Dänemark wird ab 2009 ein routinemäßiges Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie mit SA beschrieben [52,53].

Neugeborene in (Teilen) Kanadas werden auf Tyrosinämie unter Verwendung von SA gescreent [38,54]. Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mit SA wird auch in den Niederlanden empfohlen [55].

In Großbritannien empfiehlt das nationale Screening Komitee (National Screening Committee, NSC) des National Health Service (NHS) kein Screening hinsichtlich Erkrankungen des Aminosäurestoffwechsels. Tyrosinämie Typ I wurde aber als potenziell relevante Erkrankung für das Neugeborenen-Screening identifiziert und soll auch im Hinblick auf die zur Verfügung stehenden diagnostischen Tests bewertet werden [56]. Tyrosinämie ist auch nicht in der Liste der Erkrankungen für das französische Neugeborenen-Screening enthalten, die die dortige Regierung 2010 veröffentlicht hat [57]. Auch in der Schweiz ist die Erkrankung nicht Gegenstand des Screeningprogramms [58].

#### A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Insgesamt ist die Evidenz aller 3 Studienarten, die für die Fragestellung relevant waren, unerwartet gering:

Es fanden sich keine **vergleichenden Interventionsstudien über die gesamte Screeningkette**. In [9] beispielsweise wird für den Staat New York ein Neugeborenen-Screening unter der Verwendung von SA als primärem Marker beschrieben, allerdings kein Vergleich angestellt. Auch für Dänemark wird ab 2009 ein Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie mit SA beschrieben [52]. Eins von 140 565 gescreenten Kindern wies einen erhöhten SA-Gehalt auf, der Cut-off wurde nicht festgelegt [52]. Zur Nutzenbewertung lag keine vergleichende Interventionsstudie der Screeningkette vor.

Daher sollte die Bewertung der einzelnen Bausteine der Screeningkette erfolgen. Für diese konnte lediglich **eine Studie zur diagnostischen Güte** herangezogen werden. Es konnten im Wesentlichen 2 Gründe für die geringe Studienzahl identifiziert werden:

- 1) Die Bestimmung des SA-Gehalts bildet einen zentralen Bestandteil der in der vorliegenden Nutzenbewertung zu untersuchenden Intervention, da der Antrag der Patientenvertreter explizit auf diesen abzielt (siehe Abschnitt A1.1). In einigen Publikationen (beispielsweise [59]) wurde Tyrosin als Marker verwendet. In Deutschland wird Tyrosin gegenwärtig im Neugeborenen-Screening auf PKU bestimmt. 1998 sollte dieser auch für das Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie verwendet werden. Nach 4-jähriger Evaluation wurde die Erkrankung aber wegen unzureichender Spezifität und Sensitivität des Tests wieder aus dem Katalog der zu screenenden Krankheiten genommen [60]. Auch in der Toskana wurden Neugeborene mit Tyrosin auf Tyrosinämie Typ I gescreent. Nach falschen Ergebnissen wurde dort 2007 SA als Marker im Neugeborenen-Screeningprogramm eingeführt [11,42,43,61]. Für das Neugeborenen-Screeningprogramm in Australien wurden 2009 – unter Verwendung von Tyrosin als einzigem Marker – unerkannte Kinder beschrieben [62] und 2003 ein PPV von lediglich 2 % für Tyrosin als Marker für Tyrosinämie Typ I und Typ II angegeben [59]. Mit anderen Ansätzen – wie beispielsweise für Griechenland beschrieben [63] – soll den falschen Ergebnissen entgegengewirkt werden, indem bei erhöhten Tyrosinwerten im Screening der SA-Spiegel untersucht wird. In einem deutschen Pilotprojekt hatten jedoch 25 % der Patienten mit Tyrosinämie Typ I im Neugeborenen-Screening unauffällige Tyrosinwerte [60].



- 2) Bei einigen Studien wurde der Cut-off für SA nicht prospektiv festgelegt. Eine Anpassung desselbigen kann die Studienergebnisse aber bedeutend beeinflussen: In einer Untersuchung von Filterblutkarten von rund 4 600 Neugeborenen war der SA-Gehalt in 5 Fällen bei der ersten Messung erhöht. In keiner dieser 5 Proben bestätigte eine zweite Messung diesen erhöhten Wert [64]. In rund 500 000 Filterblutkarten aus einem Screeningprogramm wurde die Diagnose lediglich in 2 von 5 Proben mit initial erhöhtem SA-Spiegel bestätigt [9]. In einer Publikation aus Deutschland wurden im Rahmen eines Neugeborenen-Screeningprogramms 61 344 Proben analysiert [5]. 99,6 % der Proben wiesen eine SA-Konzentration von maximal 5  $\mu\text{mol/l}$  auf; in 245 Proben lag der SA-Spiegel darüber. Wurde der Cut-off auf 10  $\mu\text{mol/l}$  angehoben, lag der SA-Gehalt lediglich in 2 der prospektiv gesammelten Fälle darüber und es wurden keine falsch-positiven Befunde beschrieben. Ohne die Anpassung des Cut-offs wären demzufolge 243 falsch-positive Testergebnisse im Screening aufgetreten. In der eingeschlossenen Studie zur diagnostischen Güte wurde ein SA-Gehalt von unter 2  $\mu\text{mol/l}$  als normaler Wert angegeben. Hierbei konnten die unterschiedlichen Häufigkeiten von positiven Testergebnissen, die daraus resultierten (2 von 136 075 [42] und 245 von 61 344 [5]), nicht erklärt werden. Zur Nutzenbewertung konnte die Studie [5] nicht herangezogen werden: Die beschriebene datengesteuerte Festlegung des Cut-offs kann insbesondere bei kleinen Stichproben zu einer Überschätzung der Testgüte führen. Auch bei Einbezug der Daten für den angepassten Cut-off ist nicht zu erwarten, dass diese das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung relevant verändert hätten, da auch dann insgesamt lediglich von 4 positiven Testergebnissen berichtet wurde und Neugeborene mit negativen Testergebnissen nicht nachbeobachtet wurden.

Zum **Vergleich eines früheren vs. eines späteren Therapiebeginns** wurden wegen der Seltenheit der Erkrankung und der Annahme, dass dramatische Effekte denkbar seien und RCTs und nicht randomisierte Studien kaum erwartbar schienen, auch vergleichende Kohortenstudien (auch retrospektive oder mit historischem Vergleich) eingeschlossen. Es wurden 5 solcher Studien gefunden. Jedoch konnten nur 3 zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Gründe dafür werden in Abschnitt A3.2.1 erläutert. Auf Basis dieser konnte kein dramatischer Effekt beobachtet werden.

Ein wesentlicher Grund, die Ergebnisse der Studien nicht oder nur teilweise heranziehen zu können, war die lange Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und dem Therapiebeginn mit NTBC, was nicht aktuellen Therapiestandards entspricht. Damit sind die Ergebnisse nicht interpretierbar. Lässt man diesen Umstand unberücksichtigt und betrachtet auch Ergebnisse aus Studien, in denen die Patienten längere Zeit ohne NTBC-Therapie bleiben, zeigen die Studien in dieser Gruppe – wie im Folgenden dargestellt – häufiger Lebertransplantationen und Todesfälle.

In der Publikation zu der Befragung von 22 Stoffwechsel-Zentren wurden 3 Todesfälle unter den 111 Patienten, für die ein NTBC-Therapiebeginn nach dem ersten Lebensmonat bekannt war, berichtet. Keine Todesfälle wurden unter den 37 Patienten beobachtet, die innerhalb des

ersten Lebensmonats diagnostiziert und mit NTBC behandelt wurden [40]. Aus den individuellen Patientendaten, die zu dieser Publikation zur Verfügung gestellt wurden, ist erkennbar, dass nicht für jeden der 3 Todesfälle davon ausgegangen werden kann, dass der NTBC-Therapiebeginn dem aktuellen Behandlungsstandard entsprach und in den 2 Monaten nach Diagnosestellung liegt.

Die Studie [37] wertete die 38 Patienten eines Krankenhauses aus. Unter allen 10 Patienten mit konsistenten Daten und bei denen die Therapie zu einem Zeitpunkt begann, der auf die Screeningsituation übertragbar ist, wurde keine Lebertransplantation berichtet. 7 Lebertransplantationen wurden unter den 17 Patienten berichtet, deren Daten hinsichtlich des Diagnosezeitpunkts und Therapiebeginn konsistent waren und bei denen die NTBC-Therapie – ungeachtet der Spanne zwischen Diagnose und Therapiebeginn – nach dem 1. Lebensmonat eingeleitet wurde bzw. die symptomatisch diagnostiziert wurden. Todesfälle wurden nur für 2 von 7 Patienten beschrieben, die nicht mit NTBC behandelt wurden.

Unter 26 Kindern, die im Neugeborenen-Screeningprogramm in Québec diagnostiziert, aber nach dem 30. Lebensstag mit NTBC behandelt wurden, nachdem sie teilweise bis zu ca. 85 Monate diätisch therapiert wurden, traten während der Nachbeobachtung 7 Lebertransplantationen und 2 Todesfälle auf. Bei 24 Kindern aus der gleichen Publikation startete die NTBC-Therapie bis zum 30. Lebensstag; es wurde kein Todesfall und / oder Transplantation dokumentiert [38].

In der Recherche zu dieser Nutzenbewertung wurden auch Fallserien gefunden, die individuelle Patientendaten mit unterschiedlichen Therapiebeginnen enthielten (beispielsweise [65-67]). Eine berichtet von 4 Patienten, bei denen zwischen dem 25. Lebensstag und 8. Lebensmonat die NTBC-Therapie beginnt. In den 1 bis 3 Jahren Nachbeobachtung trat kein Todesfall auf [65]. In einer anderen Publikation werden HCC, Lebertransplantationen und Todesfälle von 38 Patienten, die 1993 bis 2014 in der Kinderklinik der Universität Istanbul diagnostiziert wurden, berichtet. Ein Patient wurde im Alter von einem halben Monat diagnostiziert und behandelt. Am Ende der individuellen Nachbeobachtungszeit von 4 Monaten ist kein HCC aufgetreten oder eine Lebertransplantation nötig geworden. Andere Patienten wurden zwischen dem 3. und 49. Lebensmonat diagnostiziert und die Therapie wurde innerhalb des Folgemonats eingeleitet. Diese Patienten wurden zwischen 2 und 113 Monaten nachbeobachtet. In dieser Zeit wurde unter ihnen ein Todesfall beobachtet und eine Lebertransplantation durchgeführt [67]. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der unzureichenden Daten ist nicht zu erwarten, dass diese das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung relevant verändert hätten.

Gegenstand dieser Nutzenbewertung war nicht der grundsätzliche Vergleich einer Therapie mit NTBC gegenüber keiner Therapie, wenngleich die eingeschlossenen Studien (auch) dazu Ergebnisse zeigen.

Der Nutzen des Neugeborenen-Screenings sollte dadurch abgeleitet werden, dass ein früherer gegenüber einem späteren Therapiebeginn einen Nutzen zeigt und gleichzeitig der Screeningtest (siehe Abschnitt A2.1.3.2) entsprechend der Gegenüberstellung von gesundheitsbezogenen Konsequenzen je nach Befund eine hinreichende diagnostische Güte aufweist (siehe Abschnitt A2.1). Die direkten Folgen des diagnostischen Tests konnten auf Grundlage der Studien nicht mitbetrachtet werden. Durch die genetische Analyse als Abklärungsdiagnostik ist mit einer langfristigen Behandlung nicht erkrankter Kinder nicht zu rechnen. Auch da für eine genetische Untersuchung das Einverständnis der Eltern notwendig ist (§§ 8, 14 GenDG), sind diese über das positive Screeningergebnis zu informieren und es kann von einer entsprechenden Beunruhigung ausgegangen werden. Unerwünschte Ereignisse und Schäden durch die NTBC-Therapie wurden in den eingeschlossenen Studien nicht in ausreichendem Maße für im Screening diagnostizierte bzw. asymptomatisch behandelte Patienten dargestellt. Über alle Patienten und Studien hinweg wurden insbesondere vorübergehende Blutbildveränderungen, seltener Beschwerden der Augen und Haut beschrieben [38-40].

Grundsätzlich wäre es möglich und sinnvoll, den Nutzen des Neugeborenen-Screenings auf Tyrosinämie Typ I zu überprüfen. Dafür wären vermutlich auch nicht randomisierte Studien, insbesondere solche Analysen geeignet, die eine gescreente Kohorte mit einer ungescreenten Kohorte vergleichen und patientenrelevante Endpunkte berichten. Es ist nicht nachvollziehbar, warum aus Ländern, die ein Screening teilweise oder flächendeckend eingeführt haben, kaum vergleichende Daten – ggf. auch im historischen Vergleich – vorliegen.

#### **A4.4 Würdigung der Stellungnahmen**

Insgesamt wurde 1 Stellungnahme zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

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

Die in der Stellungnahme angesprochenen Aspekte werden in den nachfolgenden Abschnitten A4.4.1 bis A4.4.4 gewürdigt.

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

##### **A4.4.1 Würdigung des Arguments dramatischer Effekt**

*Die stellungnehmende Gesellschaft merkt an, dass die Daten einen dramatischen Effekt für den Endpunkt Leberversagen zeigten, da Leberversagen eine Transplantation oder den Tod nach sich ziehe.*

Zum Endpunkt Leberversagen lagen Daten aus 1 Studie vor (siehe Abschnitt A3.3.3). Dort trat Leberversagen bei 0 von 10 Patienten der Interventions- und bei 3 von 6 Patienten der Vergleichsgruppe auf. Auch wenn der geschätzte Effekt mit 0 vs. 50 % deutlich und das Ergebnis statistisch signifikant ist ( $p = 0,011$ , eigene Berechnung, unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [68]]), ist bei einer Fallzahl von nur 16 Patienten keine halbwegs präzise Schätzung möglich und ein dramatischer Effekt somit nicht ableitbar.

#### **A4.4.2 Würdigung der Argumente zum relevanten Studienpool**

##### **A4.4.2.1 Berücksichtigung von Mayorandan 2014 und McKiernan 2015**

*Die stellungnehmende Gesellschaft merkt an, dass der vollständige Ausschluss der Studien Mayorandan 2014 und McKiernan 2015 nicht nachvollziehbar sei.*

Die Studie Mayorandan 2014 wurde eingeschlossen, jedoch konnten die Daten aufgrund der in Abschnitt A3.2.1 dargestellten Gründe nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die Studie McKiernan 2015 wurde eingeschlossen und Ergebnisse für die Endpunkte Mortalität, Lebertransplantation und Leberversagen wurden zur Nutzenbewertung herangezogen.

##### **A4.4.2.2 Berücksichtigung von Holme 2000**

*Die stellungnehmende Gesellschaft kritisiert, dass die Studie Holme 2000 hätte berücksichtigt werden sollen.*

Die zitierte Publikation wurde im Rahmen des Volltextscreenings wegen des Studientyps ausgeschlossen (siehe Abschnitt A6.3). Sie bezieht sich auf eine frühere Publikation von Holme et al. 1998 [69]. In dieser finden sich auch Angaben zu dem Vergleich eines früheren vs. späteren Therapiebeginns. Für den vorliegenden Bericht musste bei Patienten mit einem früheren Therapiebeginn die Therapie im ersten Lebensmonat begonnen worden sein, damit sie auf die Screeningsituation übertragbar war und die Daten zur Nutzenbewertung herangezogen werden konnten. In der genannten Publikation wird als jüngstes Alter bei Therapiebeginn 6 Monate angegeben. Daher konnte auch diese Studie nicht herangezogen werden.

##### **A4.4.3 Würdigung des Arguments zusätzlicher Endpunkt**

*In der Stellungnahme wird bemängelt, dass die Vermeidung unnötiger diagnostischer Maßnahmen, von Fehlbehandlungen und hoher diagnostischer Kosten bis zur Diagnosestellung nicht berücksichtigt worden seien.*

Der Nutzen wurde auf Basis patientenrelevanter Endpunkte bewertet. Als patientenrelevant ist definiert, „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [18]. Der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand kann ergänzend dargestellt werden. Ein Nutzen oder Zusatznutzen kann sich allein auf Basis dieser Zielgrößen jedoch nicht ergeben [18].

#### **A4.4.4 Würdigung des Arguments bezüglich potenziellem Schaden**

*Die stellungnehmende Gesellschaft kommt zu dem Schluss, dass der potenzielle Schaden des Screenings auf Tyrosinämie Typ I falsch eingeschätzt worden sei, da die Diagnostik über die SA-Bestimmung eine Sensitivität und Spezifität von 100 % aufweise und daher keine weitere Probenentnahme zur Bestätigungsdiagnose nötig sei. Hierfür verweist sie auf die Publikation Röschinger 2015 [60].*

Die genannte Studie konnte in die Nutzenbewertung aufgrund des fehlenden Referenztests für Testpositive nicht eingeschlossen werden (siehe Abschnitt A6.3). Für die Nutzenbewertung lag lediglich 1 Studie zur Testgüte im VOPT-Design vor (siehe Abschnitt A3.4). So lag keine Studie vor, die eine Sensitivität und Spezifität von 100 % begründen würde.

Wie im Bericht in Abschnitt A4.3 adressiert, sind je nach Cut-off falsch-positive Ergebnisse zu beobachten. Auch das begründet die Notwendigkeit einer genetischen Analyse als Abklärungsdiagnostik. Zu dieser ist, wie in Abschnitt A4.3 beschrieben, das Einverständnis der Eltern einzuholen, sodass eine – zumindest vorübergehende – Beunruhigung der Eltern nicht auszuschließen ist.

## A5 Literatur

1. Orphanet. Prevalence and incidence of rare diseases: bibliographic data; prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order) [online]. 07.2015 [Zugriff: 27.10.2015]. (Orphanet Report Series; Band 1/2015). URL: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf).
2. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungs- und Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer); Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10.02.2015 [Zugriff: 27.07.2015]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe10/I?I=702:17977026D>.
3. De Jesus VR, Adam BW, Mandel D, Cuthbert CD, Matern D. Succinylacetone as primary marker to detect tyrosinemia type I in newborns and its measurement by newborn screening programs. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1-2): 67-75.
4. De Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan P, Mitchell G, Monti L et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 8.
5. Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem* 2006; 52(3): 482-487.
6. Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia type I. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH et al (Ed). *GeneReviews*. Seattle: University of Washington; 2006. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/>.
7. Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7(6): 726-732.
8. Mitchell G, Grompe M, Lambert M, Tanguay RM. Hypertyrosinemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Ed). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. S. 1777-1805.
9. Morrissey MA, Sunny S, Fahim A, Lubowski C, Caggana M. Newborn screening for Tyr-I: two years' experience of the New York State program. *Mol Genet Metab* 2011; 103(2): 191-192.
10. Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inher Metab Dis* 2006; 29(1): 76-85.
11. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA et al. The inclusion of succinylacetone as marker for tyrosinemia type I in expanded newborn screening programs. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008; 22(6): 812-818.

12. Allard P, Grenier A, Korson MS, Zytkevich TH. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem* 2004; 37(11): 1010-1015.
13. Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Monroy-Santoyo S, Guillén-López S, Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol* 2014; 13(2): 265-272.
14. Al-Dirbashi OY, Rashed MS, Jacob M, Al-Ahaideb LY, Al-Amoudi M, Rahbeeni Z et al. Improved method to determine succinylacetone in dried blood spots for diagnosis of tyrosinemia type 1 using UPLC-MS/MS. *Biomed Chromatogr* 2008; 22(11): 1181-1185.
15. Van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994; 20(5): 1187-1191.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres („Kinder-Richtlinien“) [online]. 16.12.2010 [Zugriff: 05.09.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-506/RL\\_Kinder\\_2010-12-16.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-506/RL_Kinder_2010-12-16.pdf).
17. Patientenvertretung des G-BA. Unterausschuss Methodenbewertung (UA MB): Antrag der Patientenvertretung nach § 140f SGB V Neugeborenen-Screening zur Früherfassung der Tyrosinose Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie nach § 26 SGB V [online]. 14.05.2014 [Zugriff: 27.10.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2950/2014-09-18\\_SN\\_Tyrosinose\\_Antrag.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2950/2014-09-18_SN_Tyrosinose_Antrag.pdf).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf).
19. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
20. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
21. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
22. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

23. Pepe MS, Alonzo TA. Comparing disease screening tests when true disease status is ascertained only for screen positives. *Biostatistics* 2001; 2(3): 249-260.
24. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
25. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
26. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
27. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
28. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
29. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
30. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
31. Leemis LM, Trivedi KS. A comparison of approximate interval estimators for the Bernoulli parameter. *Am Stat* 1996; 50(1): 63-68.
32. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Zwinderman AH. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990.
33. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332.
34. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-64.
35. Hotelling H. The generalization of student's ratio. *Ann Math Stat* 1931; 2(3): 360-378.
36. University of Washington. Study of NTBC for tyrosinemia I: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 24.03.2015 [Zugriff: 19.11.15]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00004443>.
37. Bartlett DC, Lloyd C, McKiernan PJ, Newsome PN. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. *J Inher Metab Dis* 2014; 37(5): 745-752.



38. Larochelle J, Alvarez F, Bussieres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Quebec. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1-2): 49-54.
39. Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D et al. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inher Metab Dis* 2008; 31(1): 81-87.
40. Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra NG, De Baulny HO, Van Spronsen F et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 107.
41. McKiernan PJ, Preece MA, Chakrapani A. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening. *Arch Dis Child* 2015; 100(8): 738-741.
42. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Cavicchi C, Morrone A, Ciani F et al. Newborn screening for tyrosinemia type I: further evidence that succinylacetone determination on blood spot is essential. *JIMD Rep* 2011; 1: 107-109.
43. La Marca G, Malvagia S, Funghini S, Pasquini E, Moneti G, Guerrini R et al. The successful inclusion of succinylacetone as a marker of tyrosinemia type I in Tuscany newborn screening program. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2009; 23(23): 3891-3893.
44. Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism; part II: methylmalonic acidemia, propionic acidemia, tyrosinemia type I [Spanisch] [online]. 04.2014 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <http://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia-t201402Cribado-ECM-II.pdf>.
45. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004; 8(12): iii, 1-121.
46. Makni H, St-Hilaire C, Robb L, Larouche K, Blancquaert I. Tandem mass spectrometry and neonatal blood screening in Quebec: summary report [online]. 2007 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1471-2369.tb01677.x>.
47. Barlow-Stewart K, Emery J, Metcalfe S. Genetics in family medicine: the Australian handbook for general practitioners. [Canberra]: Commonwealth of Australia; 2007. URL: [https://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/publications/attachments/g11\\_genetics\\_in\\_family\\_medicine.pdf](https://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/publications/attachments/g11_genetics_in_family_medicine.pdf).
48. American College of Medical Genetics. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system [online]. [Zugriff: 04.04.2016]. URL: <http://www.hrsa.gov/advisorycommittees/mchbadvisory/heritabledisorders/uniformscreening.pdf>.

49. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inher Metab Dis* 2010; 33(Suppl 3): S133-S138.
50. Società Italiana Studio Malattie Metaboliche Ereditarie, Società Italiana Screenings Neonatali. Linee guida per lo screening neonatale esteso e la conferma diagnostica: 2008 [online]. 30.07.2008 [Zugriff: 11.04.2016]. URL: <http://www.simmesn.it/it/documents/glexpnbs2008.pdf>.
51. Società Italiana Per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale. Rapporto tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia anno 2014: 24a Conferenza Nazionale sui Programmi di Screening Neonatale in Italia; Firenze, 18 dicembre 2015 [online]. [Zugriff: 11.04.2016]. URL: [http://www.simmesn.it/it/documents/rt\\_screening/rt\\_screening\\_2014.pdf](http://www.simmesn.it/it/documents/rt_screening/rt_screening_2014.pdf).
52. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland: experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012; 107(3): 281-293.
53. Statens Serum Institut. Tyrosinæmi type 1 [online]. 30.03.2015 [Zugriff: 11.04.2016]. URL: <http://www.ssi.dk/pdf.ashx?title=Tyrosin%c3%a6mi-type-1&url=http%3a%2f%2fwww.ssi.dk%2fDiagnostik%2fCenter+for+Neonatal+Screening%2fSygdomme+som+indgaer+i+screeningen%2fTyrosinaemi+type+1.aspx%3fpdf%3d1>.
54. Newborn Screening Ontario. Disease fact sheets [online]. [Zugriff: 21.03.2016]. URL: [http://www.newbornscreening.on.ca/bins/content\\_page.asp?cid=7-21](http://www.newbornscreening.on.ca/bins/content_page.asp?cid=7-21).
55. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Afkap/beslissingscriteria neonatale screening [online]. 01.04.2016 [Zugriff: 11.04.2016]. URL: <https://webshare.iprova.nl/ksw2y7t5ocy5cvv8/Document.aspx>.
56. UK National Screening Committee. UK NSC amino acid metabolism disorders recommendation [online]. 05.2015 [Zugriff: 21.03.2016]. URL: [http://legacy.screening.nhs.uk/policydb\\_download.php?doc=509](http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=509).
57. Ministère de la Santé et des Sports. Arrêté du 22 janvier 2010 fixant la liste des maladies donnant lieu à un dépistage néonatal. *Journal officiel de la République française* [online] 30.01.2010. URL: [https://www.legifrance.gouv.fr/jo\\_pdf.do?id=JORFTEXT000021763691](https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000021763691).
58. Neugeborenen-Screening Schweiz. Neugeborenen Screening [online]. [Zugriff: 11.04.2016]. URL: [http://www.neoscreening.ch/display.cfm/id/100078/disp\\_type/dmssimple/pageID/79190](http://www.neoscreening.ch/display.cfm/id/100078/disp_type/dmssimple/pageID/79190).
59. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348(23): 2304-2312.

60. Röschinger W, Sonnenschein S, Schuhmann E, Nennstiel-Ratzel U, Roscher AA, Olgemöller B. Neue Zielerkrankungen im Neugeborenen-Screening: Empfehlungen aus einem Pilotprojekt. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; 163(2): 142-149.
61. La Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(Suppl 2): S395-S404.
62. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009; 124(2): e241-e248.
63. Loukas YL, Soumelas GS, Dotsikas Y, Georgiou V, Molou E, Thodi G et al. Expanded newborn screening in Greece: 30 months of experience. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(Suppl 3): S341-S348.
64. Metz TF, Mechtler TP, Merk M, Gottschalk A, Lukacin R, Herkner KR et al. Evaluation of a novel, commercially available mass spectrometry kit for newborn screening including succinylacetone without hydrazine. *Clin Chim Acta* 2012; 413(15-16): 1259-1264.
65. Castello F, Riudor E, Arranz JA, Enriquez G, Redecillas SE, Mate MA et al. Hereditary tyrosinemia type I: response to treatment with NTBC [Katalanisch]. *Pediatrics Catalana* 2000; 60(2): 70-75.
66. Koelink CJ, Van Hasselt P, Van der Ploeg A, Van den Heuvel-Eibrink MM, Wijburg FA, Bijleveld CM et al. Tyrosinemia type I treated by NTBC: how does AFP predict liver cancer? *Mol Genet Metab* 2006; 89(4): 310-315.
67. Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E, Cansever S, Altay S, Zubarioglu T et al. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. *Pediatr Int* 2015; 57(2): 281-289.
68. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
69. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis* 1998; 21(5): 507-517.
70. Cochrane Library. How CENTRAL is created [online]. [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <http://www.cochranelibrary.com/help/central-help.html>.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

#### Studien zum Therapiebeginn

Bartlett DC, Lloyd C, McKiernan PJ, Newsome PN. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(5): 745-752.

Larochelle J, Alvarez F, Bussieres JF, Chevalier I, Dallaire L, Dubois J et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Quebec. *Mol Genet Metab* 2012; 107(1-2): 49-54.

Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D et al. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(1): 81-87.

Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, Segarra NG, De Baulny HO, Van Spronsen F et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 107.

McKiernan PJ, Preece MA, Chakrapani A. Outcome of children with hereditary tyrosinaemia following newborn screening. *Arch Dis Child* 2015; 100(8): 738-741.

#### Studien zur diagnostischen Güte

La Marca G, Malvagia S, Funghini S, Pasquini E, Moneti G, Guerrini R et al. The successful inclusion of succinylacetone as a marker of tyrosinemia type I in Tuscany newborn screening program. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2009; 23(23): 3891-3893.

La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Cavicchi C, Morrone A, Ciani F et al. Newborn screening for tyrosinemia type I: further evidence that succinylacetone determination on blood spot is essential. *JIMD Rep* 2011; 1: 107-109.

### A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Makni H, St-Hilaire C, Robb L, Larouche K, Blancquaert I. Tandem mass spectrometry and neonatal blood screening in Quebec: summary report [online]. 2007 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651985.cd0032007000167/frame.html>.

2. Pandor A, Eastham J, Beverley C, Chilcott J, Paisley S. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: a systematic review. *Health Technol Assess* 2004; 8(12): iii, 1-121.

3. Seoane Mato D, Cantero Muñoz P, Atienza Merino G. Clinical effectiveness of newborn screening for inborn errors of metabolism; part II: methylmalonic acidemia, propionic acidemia, tyrosinemia type I [Spanisch] [online]. 04.2014 [Zugriff: 12.11.2015]. URL: <http://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia-t201402Cribado-ECM-II.pdf>.

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

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

1. Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inher Metab Dis* 1998; 21(5): 507-517.
2. Joshi SN, Venugopalan P. Experience with NTBC therapy in hereditary tyrosinaemia type I: an alternative to liver transplantation. *Ann Trop Paediatr* 2004; 24(3): 259-265.
3. Kayler LK, Rasmussen CS, Dykstra DM, Punch JD, Rudich SM, Magee JC et al. Liver transplantation in children with metabolic disorders in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3(3): 334-339.
4. Lindstedt S, Holme E, Lock EA, Hjalmarson O, Strandvik B. Treatment of hereditary tyrosinaemia type I by inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase. *Lancet* 1992; 340(8823): 813-817.
5. Mizuno T, Abe N, Teshima H, Yamauchi E, Itagaki Y, Matsumoto I et al. Application of a gas chromatography mass spectrometry computer system for clinical diagnosis. *Biomed Mass Spectrom* 1981; 8(12): 593-597.
6. Nikeghbalian S, Nejatollahi SM, Salahi H, Bahador A, Dehghani SM, Kazemi K et al. Experience of living donor liver transplantation in Iran: a single-center report. *Transplant Proc* 2009; 41(7): 2868-2871.
7. Raimann E, Cornejo V, Arias C, Cabello JF, Castro G, Fernandez E et al. Clinical follow up of Chilean patients with tyrosinemia type 1 treated with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-ciclohexanedione (NTBC) [Spanisch]. *Rev Med Chil* 2012; 140(2): 169-175.
8. Vondrackova A, Tesarova M, Magner M, Docekalova D, Chrastina P, Prochazkova D et al. Clinical, biochemical and molecular characteristics in 11 Czech children with tyrosinemia type I [Tschechisch]. *Cas Lek Cesk* 2010; 149(9): 411-416.

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

1. Newborn screening for metabolic disorders. *N Engl J Med* 1973; 288(24): 1299-1300.
2. Orphan Drug: Nitisinon zur Behandlung der Tyrosinämie. *Dtsch Apoth Ztg* 2005; 145(22): 26-27.
3. Abdel-Hamid M, Tisocki K, Sharaf L, Ramadan D. Development, validation and application of tandem mass spectrometry for screening of inborn metabolic disorders in Kuwaiti infants. *Med Princ Pract* 2007; 16(3): 215-221.
4. Adam BW, Lim TH, Hall EM, Hannon WH. Preliminary proficiency testing results for succinylacetone in dried blood spots for newborn screening for tyrosinemia type I. *Clin Chem* 2009; 55(12): 2207-2213.

5. Al-Dehaimi AW, Asmari A. A pilot study of neonatal screening by electrospray ionization tandem mass spectrometry and fluoroimmunoassay in Saudi Arabia. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(Suppl 1): S157.
6. Al-Jasmi FA, Al-Shamsi A, Hertecant JL, Al-Hamad SM, Souid AK. Inborn errors of metabolism in the United Arab Emirates: disorders detected by newborn screening (2011-2014). *JIMD Rep* 2015; 28: 127-135.
7. Alonso JB, Gomez RG, Nieto JS, Martin MG, Lopez VMN, Manso GM et al. Inborn errors of metabolism in a pediatric hospital: substantial differences between the extended neonatal pre- and post screening era [Spanisch]. *Rev Esp Pediatr* 2015; 71(5): 281-285.
8. Arnon R, Annunziato R, Miloh T, Wasserstein M, Sogawa H, Wilson M et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant* 2011; 15(4): 400-405.
9. Bahador A, Dehghani SM, Geramizadeh B, Nikeghbalian S, Bahador M, Malekhosseini SA et al. Liver transplant for children with hepatocellular carcinoma and hereditary tyrosinemia type 1. *Exp Clin Transplant* 2015; 13(4): 329-332.
10. Baumann U, Rodeck B. Lebertransplantation bei Tyrosinämie Typ I. *Monatsschr Kinderheilkd* 2004; 152(10): 1102-1106.
11. Cerone R, Cassanello M, Caruso U, Schiaffino MC, Lorini R. Neonatal screening for congenital errors of metabolism by means of tandem mass: Italian experience [Italienisch]. *Minerva Pediatr* 2007; 59(5): 488-489.
12. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010; 95(2): 40-46.
13. Chiaratti de Oliveira A, Dos Santos AM, Martins AM, D'Almeida V. Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and/or neurological manifestations without determined cause. *Sao Paulo Med J* 2001; 119(5): 160-164.
14. Chrastina P, Stastna S, Myskova H, Kosarova M, Elleder M, Zeman J. Newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry [Tschechisch]. *Klinicka Biochemie a Metabolismus* 2005; 13(2): 77-80.
15. Couce ML, Bana A, Boveda MD, Perez-Munuzuri A, Fernandez-Lorenzo JR, Fraga JM. Inborn errors of metabolism in a neonatology unit: impact and long-term results. *Pediatr Int* 2011; 53(1): 13-17.
16. Couce ML, Castineiras DE, Boveda MD, Bana A, Cocho JA, Iglesias AJ et al. Evaluation and long-term follow-up of infants with inborn errors of metabolism identified in an expanded screening programme. *Mol Genet Metab* 2011; 104(4): 470-475.
17. Couce ML, Dalmau J, Del Toro M, Pintos-Morell G, Aldamiz-Echevarria L. Tyrosinemia type 1 in Spain: mutational analysis, treatment and long-term outcome. *Pediatr Int* 2011; 53(6): 985-989.

18. Dehghani SM, Haghighat M, Imanieh MH, Karamnejad H, Malekpour A. Clinical and para clinical findings in the children with tyrosinemia referring for liver transplantation. *Int J Prev Med* 2013; 4(12): 1380-1385.
19. Elpeleg ON, Shaag A, Holme E, Zughayar G, Ronen S, Fisher D et al. Mutation analysis of the FAH gene in Israeli patients with tyrosinemia type I. *Hum Mutat* 2002; 19(1): 80-81.
20. Esquivel CO, Marino IR, Fioravanti V, Van Thiel DH. Liver transplantation for metabolic disease of the liver. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17(1): 167-175.
21. Estrella J, Wilcken B, Carpenter K, Bhattacharya K, Tchan M, Wiley V. Expanded newborn screening in New South Wales: missed cases. *J Inherit Metab Dis* 2014; 37(6): 881-887.
22. Fernandez-Lainez C, Ibarra-Gonzalez I, Belmont-Martinez L, Monroy-Santoyo S, Guillen-Lopez S, Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol* 2014; 13(2): 265-272.
23. Feuchtbaum L, Lorey F, Faulkner L, Sherwin J, Currier R, Bhandal A et al. California's experience implementing a pilot newborn supplemental screening program using tandem mass spectrometry. *Pediatrics* 2006; 117(5 Pt 2): S261-S269.
24. Fingerhut R, Silva Polanco ML, Silva Arevalo Gde J, Swiderska MA. First experience with a fully automated extraction system for simultaneous on-line direct tandem mass spectrometric analysis of amino acids and (acyl-)carnitines in a newborn screening setting. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2014; 28(8): 965-973.
25. Frazier DM, Millington DS, McCandless SE, Koeberl DD, Weavil SD, Chaing SH et al. The tandem mass spectrometry newborn screening experience in North Carolina: 1997-2005. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29(1): 76-85.
26. Golbahar J, Altayab DD, Carreon E. Short-term stability of amino acids and acylcarnitines in the dried blood spots used to screen newborns for metabolic disorders. *J Med Screen* 2014; 21(1): 5-9.
27. Gu XF, Han LS, Gao XL, Yan YL, Ye J, Qiu WJ. A pilot study of selective screening for high risk children with inborn error of metabolism using tandem mass spectrometry in China [Chinesisch]. *Zhonghua Erke Zazhi* 2004; 42(6): 401-404.
28. Han LS, Ye J, Qiu WJ, Gao XL, Wang Y, Gu XF. Selective screening for inborn errors of metabolism on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: a four-year report. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(4): 507-514.
29. Han LS, Ye J, Qiu WJ, Gao XL, Wang Y, Jin J et al. Diagnosis of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry and gas chromatography mass spectrometry [Chinesisch]. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 2008; 88(30): 2122-2126.
30. Harms E, Olgemöller B. Neonatal screening for metabolic and endocrine disorders. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(1-2): 11-21.

31. Hoffmann GF, Machill G. 25 Jahre Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen in Deutschland: Bestandsaufnahme, aktuelle Probleme und Ausblick. *Monatsschr Kinderheilkd* 1994; 142(11): 857-862.
32. Holme E, Lindstedt PS, Lock EA. Treatment of tyrosinemia type I with an enzyme inhibitor (NTBC). *Int Pediatr* 1995; 10(1): 41-43.
33. Huang X, Yang L, Tong F, Yang R, Zhao Z. Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children: a 3-year pilot study in Zhejiang Province, China. *BMC Pediatr* 2012; 12: 18.
34. Huang XW, Yang JB, Tong F, Yang RL, Mao HQ, Zhou XL et al. Screening for neonatal inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry and follow-up [Chinesisch]. *Zhonghua Erke Zazhi* 2011; 49(10): 765-770.
35. Human Genetics Society of Australasia Newborn Screening Committee. Newborn screening for metabolic disorders in Australia and New Zealand: results for 1983. *Med J Aust* 1985; 143(4): 159-160.
36. Hutchesson AC, Hall SK, Preece MA, Green A. Screening for tyrosinaemia type I. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 74(3): F191-F194.
37. Hutchesson ACJ, Bunday S, Preece MA, Hall SK, Green A. A comparison of disease and gene frequencies of inborn errors of metabolism among different ethnic groups in the West Midlands, UK. *J Med Genet* 1998; 35(5): 366-370.
38. Ito T. Mass screening for inborn errors of metabolism [Japanisch]. *Rinsho Byori* 2015; 63(4): 441-449.
39. Jekova N, Ivanova M, Dimitrov D. Metabolomic approach for diagnosis of inherited errors of metabolism in neonatal life. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(Suppl 1): 84.
40. Johnson AW, Mills K, Clayton PT. The use of automated electrospray ionization tandem MS for the diagnosis of inborn errors of metabolism from dried blood spots. *Biochem Soc Trans* 1996; 24(3): 932-938.
41. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, Gonzalez-Gallego I, Moya-Quiles MR, Fernandez-Sanchez A. Expanded newborn screening in the Region of Murcia, Spain: three-years experience [Spanisch]. *Med Clin (Barc)* 2012; 139(13): 566-571.
42. Kasper DC, Ratschmann R, Metz TF, Mechtler TP, Moslinger D, Konstantopoulou V et al. The National Austrian Newborn Screening Program: eight years experience with mass spectrometry; past, present, and future goals. *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122(21-22): 607-613.
43. Kayler LK, Merion RM, Lee S, Sung RS, Punch JD, Rudich SM et al. Long-term survival after liver transplantation in children with metabolic disorders. *Pediatr Transplant* 2002; 6(4): 295-300.



44. Kitagawa T, Owada M, Sakiyama T. Experience and problems of newborn mass screening for inborn errors of metabolism in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1981; 23(1): 24-34.
45. Kremensky I, Jordanova A, Michaylova E, Todorova A, Ivanova M, Petkova R et al. Laboratory diagnosis of inherited disorders and congenital anomalies in Bulgaria. *Balkan J Med Genet* 2000; 3(4): 13-21.
46. Krieger IE, Nigro M, Sarnaik A, Taqi Q. Screening of high risk infants for metabolic disease in a metropolitan hospital. *J Inherit Metab Dis* 1981; 4(2): 81-82.
47. Kuhara T. Present status of expanded newborn screening project for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry [Japanisch]. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 2014; 69(1): 60-74.
48. Lampret BR, Murko S, Tansek MZ, Podkrajsek KT, Debeljak M, Smon A et al. Selective screening for metabolic disorders in the Slovenian pediatric population. *Journal of Medical Biochemistry* 2014; 34(1): 58-63.
49. Lee HC, Mak CM, Lam CW, Yuen YP, Chan AO, Shek CC et al. Analysis of inborn errors of metabolism: disease spectrum for expanded newborn screening in Hong Kong. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(7): 983-989.
50. Lemonde H, Cleary M, Chakrapani A. Newborn screening for inborn errors of metabolism. *Paediatr Child Health (Oxford)* 2015; 25(3): 103-107.
51. Liebl B, Fingerhut R, Röschinger W, Muntau A, Knerr I, Olgemöller B et al. Modellprojekt zur Neuordnung des Neugeborenen-Screenings in Bayern: Konzeption und erste Ergebnisse. *Gesundheitswesen* 2000; 62(4): 189-195.
52. Lin WD, Wu JY, Lai CC, Tsai FJ, Tsai CH, Lin SP et al. A pilot study of neonatal screening by electrospray ionization tandem mass spectrometry in Taiwan. *Acta Paediatr Taiwan* 2001; 42(4): 224-230.
53. Lindner M, Abdoh G, Fang-Hoffmann J, Shabeck N, Al-Sayrafi M, Al-Janahi M et al. Implementation of extended neonatal screening and a metabolic unit in the State of Qatar: developing and optimizing strategies in cooperation with the Neonatal Screening Center in Heidelberg. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(4): 522-529.
54. Lo SF, Young V, Rhead WJ. Identification of urine organic acids for the detection of inborn errors of metabolism using urease and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). *Methods Mol Biol* 2010; 603: 433-443.
55. Lodh M, Kerketta A. Inborn errors of metabolism in a tertiary care hospital of eastern India. *Indian Pediatr* 2013; 50(12): 1155-1156.
56. Luks FI, St.-Vil D, Hancock BJ, Laberge JM, Bensoussan AL, Russo P et al. Surgical and metabolic aspects of liver transplantation for tyrosinemia. *Transplantation* 1993; 56(6): 1376-1380.

57. Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M et al. Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland: experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol Genet Metab* 2012; 107(3): 281-293.
58. Marsden D, Larson C, Levy HL. Newborn screening for metabolic disorders. *J Pediatr* 2006; 148(5): 577-584.
59. McCurdy RS. Newborn screening for genetic/metabolic diseases in Colorado. *Colo Med* 1983; 80(2): 48-50.
60. Mieles LA, Esquivel CO, Van Thiel DH, Koneru B, Makowka L, Tzakis AG et al. Liver transplantation of tyrosinemia: a review of 10 cases from the University of Pittsburgh. *Dig Dis Sci* 1990; 35(1): 152-157.
61. Miller JHt, Poston PA, Karnes HT. A quantitative method for acylcarnitines and amino acids using high resolution chromatography and tandem mass spectrometry in newborn screening dried blood spot analysis. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 903: 142-149.
62. Mitchell G, Laroche J, Lambert M, Michaud J, Grenier A, Ogier H et al. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. *N Engl J Med* 1990; 322(7): 432-437.
63. Murcia FJ, Vazquez J, Gamez M, Santamaria ML, De la Vega A, Diaz MC et al. Liver transplantation in type I tyrosinemia. *Transplant Proc* 1995; 27(4): 2301-2302.
64. Nagaraja D, Mamatha SN, De T, Christopher R. Screening for inborn errors of metabolism using automated electrospray tandem mass spectrometry: study in high-risk Indian population. *Clin Biochem* 2010; 43(6): 581-588.
65. Nennstiel-Ratzel U, Arenz S, Wildner M, Kries RV, Liebl B. Neue Herausforderungen für das Screeningzentrum im Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. *Gesundheitswesen* 2004; 66(Suppl 1): S8-S12.
66. Nennstiel-Ratzel U, Luders A, Blankenstein O. Neugeborenen screening: ein Paradebeispiel für effektive Sekundärprävention. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2015; 58(2): 139-145.
67. Perez-Cerda C, Merinero B, Sanz P, Castro M, Gangoiti J, Garcia MJ et al. Liver transplantation in nine Spanish patients with tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18(2): 119-122.
68. Pierik LJ, Van Spronsen FJ, Bijleveld CM, Van Dael CM. Renal function in tyrosinaemia type I after liver transplantation: a long-term follow-up. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28(6): 871-876.
69. Powell K, Van Naarden Braun K, Singh R, Shapira SK, Olney RS, Yeargin-Allsopp M. Prevalence of developmental disabilities and receipt of special education services among children with an inborn error of metabolism. *J Pediatr* 2010; 156(3): 420-426.

70. Pronicka E, Oltarzewski M, Gradowska W, Sykut-Cegielska J, Pajdowska M, Jablonska E et al. Selective screening for inborn errors of metabolism: usefulness of organic acid GC-MS profiles and acylcarnitine and amino acid MS/MS profiles in dry blood spot [Polnisch]. *Pediatr Pol* 2003; 78(4): 265-271.
71. Qu Y, Miller JB, Slocum RH, Shapira E. Rapid automated quantitation of isoleucine, leucine, tyrosine and phenylalanine from dried blood filter paper specimens. *Clin Chim Acta* 1991; 203(2-3): 191-197.
72. Rashed MS, Rahbeeni Z, Ozand PT. Application of electrospray tandem mass spectrometry to neonatal screening. *Semin Perinatol* 1999; 23(2): 183-193.
73. Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, Matern D. Making the case for objective performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006; 12(4): 255-261.
74. Robertson EF, Hill GN, Pollard AC. Evaluation of a state-wide neonatal screening programme. *Med J Aust* 1979; 1(9): 365-367.
75. Roscher AA, Olgemöller B. Newborn screening for inborn errors of metabolism with tandem spectrometry in Bavaria, Germany. *LaboratoriumsMedizin* 2004; 28(6): 521-524.
76. Sahai I, Marsden D. Newborn screening. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; 46(2): 55-82.
77. Sander J, Kattner E, Christoph J, Peter M. Analyse der Zeitabläufe des Neugeborenen Screenings. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2008; 212(1): 1-4.
78. Santra S, Preece MA, Hulton SA, McKiernan PJ. Renal tubular function in children with tyrosinaemia type I treated with nitisinone. *J Inher Metab Dis* 2008; 31(3): 399-402.
79. Sass JO. Selective screening for inborn errors of metabolism: assessment of metabolites in body fluids. *Clin Biochem* 2011; 44(7): 474-475.
80. Schulze A, Frommhold D, Hoffmann GF, Mayatepek E. Spectrophotometric microassay for delta-aminolevulinate dehydratase in dried-blood spots as confirmation for hereditary tyrosinemia type I. *Clin Chem* 2001; 47(8): 1424-1429.
81. Sokal EM, Bustos R, Van Hoof F, Otte JB. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia: early transplantation following the patient's stabilization. *Transplantation* 1992; 54(5): 937-939.
82. Sovik O, Kvittingen EA, Steen-Johnsen J, Halvorsen S. Hereditary tyrosinemia of chronic course without rickets and renal tubular dysfunction. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79(11): 1063-1068.
83. Tarini BA, Christakis DA, Welch HG. State newborn screening in the tandem mass spectrometry era: more tests, more false-positive results. *Pediatrics* 2006; 118(2): 448-456.

84. Thalhammer O, Scheibenreiter S, Knoll E, Wehle E, Schön R. Zwölf Jahre österreichisches Programm zur Früherfassung angeborener Stoffwechselanomalien: Ergebnisse unter besonderer Berücksichtigung von Phenylketonurie, Hyperphenylalaninämie und Histidinämie. *Klin Padiatr* 1980; 192(6): 589-598.
85. Torres-Sepulveda Mdel R, Martinez-de Villarreal LE, Esmer C, Gonzalez-Alanis R, Ruiz-Herrera C, Sanchez-Pena A et al. Expand newborn screening using tandem mass spectrometry: two years'experience in Nuevo Leon, Mexico [Spanisch]. *Salud Publica Mex* 2008; 50(3): 200-206.
86. Tu W, Song X, Dai F, Ho JJ. Application of liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) in screening of high risk children with inherited metabolic diseases in northern China. *J Pediatr Endocrinol* 2010; 23(12): 1245-1252.
87. Van Spronsen FJ, Smit GPA, Wijburg FA, Thomasse Y, Visser G, Heymans HSA. Tyrosinaemia type I: considerations of treatment strategy and experiences with risk assessment, diet and transplantation. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18(2): 111-114.
88. Van Vliet D, Van Dam E, Van Rijn M, Derks TG, Venema-Liefwaard G, Hitzert MM et al. Infants with tyrosinemia type 1: should phenylalanine be supplemented? *JIMD Rep* 2015; 18: 117-124.
89. Vazquez J, Gamez M, Santamaria ML, Murcia J, Diaz MC, Camarena C et al. Liver transplantation in small babies. *J Pediatr Surg* 1993; 28(8): 1051-1053.
90. Vilarinho L, Rocha H, Sousa C, Marcao A, Fonseca H, Bogas M et al. Four years of expanded newborn screening in Portugal with tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33(Suppl 3): S133-S138.
91. Wang C, He XY, Feng ZC, Sun YQ. Neonatal screening of inherited metabolic diseases: analysis of 5,400 cases [Chinesisch]. *Zhongguo Dangdai Erke Zazhi* 2010; 12(9): 753-755.
92. Widhalm K. 25 Jahre Österreichisches Screening-Programm für angeborene Stoffwechselanomalien an der Universitätsklinik, Wien. *Wien Klin Wochenschr* 1992; 104(16): 510-513.
93. Wijburg FA, Reitsma Ch WC, Slooff MJH, Van Spronsen FJ, Koetse HA, Reijngoud DJ et al. Liver transplantation in tyrosinaemia type I: the Groningen experience. *J Inherit Metab Dis* 1995; 18(2): 115-118.
94. Wilcken B, Haas M, Joy P, Wiley V, Bowling F, Carpenter K et al. Expanded newborn screening: outcome in screened and unscreened patients at age 6 years. *Pediatrics* 2009; 124(2): e241-e248.
95. Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348(23): 2304-2312.
96. Wiley V, Carpenter K, Wilcken B. Newborn screening with tandem mass spectrometry: 12 months'experience in NSW Australia. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88(432): 48-51.

97. Wilson C, Kerruish NJ, Wilcken B, Wiltshire E, Bendikson K, Webster D. Diagnosis of disorders of intermediary metabolism in New Zealand before and after expanded newborn screening: 2004-2009. *N Z Med J* 2012; 125(1348): 42-50.
98. Wilson C, Kerruish NJ, Wilcken B, Wiltshire E, Webster D. The failure to diagnose inborn errors of metabolism in New Zealand: the case for expanded newborn screening. *N Z Med J* 2007; 120(1262): U2727.
99. Wright EL, Van Hove JL, Thomas J. Mountain States Genetics Regional Collaborative Center's Metabolic Newborn Screening Long-term Follow-up Study: a collaborative multi-site approach to newborn screening outcomes research. *Genet Med* 2010; 12(12 Suppl): S228-S241.
100. Yoon HR, Lee KR, Kang S, Lee DH, Yoo HW, Min WK et al. Screening of newborns and high-risk group of children for inborn metabolic disorders using tandem mass spectrometry in South Korea: a three-year report. *Clin Chim Acta* 2005; 354(1-2): 167-180.
101. Zytovicz TH, Fitzgerald EF, Marsden D, Larson CA, Shih VE, Johnson DM et al. Tandem mass spectrometric analysis for amino, organic, and fatty acid disorders in newborn dried blood spots: a two-year summary from the New England Newborn Screening Program. *Clin Chem* 2001; 47(11): 1945-1955.

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

1. Al Riyami S, Al Maney M, Joshi SN, Bayoumi R. Detection of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry among high-risk Omani patients. *Oman Med J* 2012; 27(6): 482-485.
2. Han LS, Ye J, Qiu WJ, Zhang HW, Wang Y, Ji WJ et al. Application of succinylacetone levels measurement in the blood and urine in the diagnosis of tyrosinemia type I [Chinesisch]. *Zhonghua Erke Zazhi* 2012; 50(2): 126-130.
3. La Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Innocenti M, Fernandez MR, Donati MA et al. The inclusion of succinylacetone as marker for tyrosinemia type I in expanded newborn screening programs. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2008; 22(6): 812-818.
4. Lim JS, Tan ES, John CM, Poh S, Yeo SJ, Ang JS et al. Inborn Error of Metabolism (IEM) screening in Singapore by electrospray ionization-tandem mass spectrometry (ESI/MS/MS): an 8 year journey from pilot to current program. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1-2): 53-61.
5. Magera MJ, Gunawardena ND, Hahn SH, Tortorelli S, Mitchell GA, Goodman SI et al. Quantitative determination of succinylacetone in dried blood spots for newborn screening of tyrosinemia type I. *Mol Genet Metab* 2006; 88(1): 16-21.
6. Metz TF, Mechtler TP, Merk M, Gottschalk A, Lukacin R, Herkner KR et al. Evaluation of a novel, commercially available mass spectrometry kit for newborn screening including succinylacetone without hydrazine. *Clin Chim Acta* 2012; 413(15-16): 1259-1264.

7. Morrissey MA, Sunny S, Fahim A, Lubowski C, Caggana M. Newborn screening for Tyr-I: two years' experience of the New York State program. *Mol Genet Metab* 2011; 103(2): 191-192.
8. Röschinger W, Sonnenschein S, Schuhmann E, Nennstiel-Ratzel U, Roscher AA, Olgemöller B. Neue Zielerkrankungen im Neugeborenen-Screening: Empfehlungen aus einem Pilotprojekt. *Monatsschr Kinderheilkd* 2015; 163(2): 142-149.
9. Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 1): 1399-1406.
10. Sun W, Wang Y, Yang Y, Wang J, Cao Y, Luo F et al. The screening of inborn errors of metabolism in sick Chinese infants by tandem mass spectrometry and gas chromatography/mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2011; 412(13-14): 1270-1274.
11. Thimm E, Richter-Werkle R, Kamp G, Molke B, Herebian D, Klee D et al. Neurocognitive outcome in patients with hypertyrosinemia type I after long-term treatment with NTBC. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35(2): 263-268.
12. Zytovicz TH, Sahai I, Rush A, Odewale A, Johnson D, Fitzgerald E et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia-I by tandem mass spectrometry using pooled samples: a four-year summary by the New England newborn screening program. *Clin Biochem* 2013; 46(7-8): 681-684.

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

1. El-Karakasy H, Fahmy M, El-Raziky M, El-Koofy N, El-Sayed R, Rashed MS et al. Hereditary tyrosinemia type 1 from a single center in Egypt: clinical study of 22 cases. *World J Pediatr* 2011; 7(3): 224-231.
2. Hassan FA, El-Mougy F, Sharaf SA, Mandour I, Morgan MF, Selim LA et al. Inborn errors of metabolism detectable by tandem mass spectrometry in Egypt: the first newborn screening pilot study. *J Med Screen* 20.01.2016 [Epub ahead of print].

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

1. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2003; 3(3): 1-36.
2. New lab test to screen infants. *FDA Consum* 2004; 38(6): 2-3.
3. Nitisinone: new drug; type 1 tyrosinemia; an effective drug. *Prescrire Int* 2007; 16(88): 56-58.
4. Adam BW, Hall EM, Meredith NK, Lim TH, Haynes CA, De Jesus VR et al. Performance of succinylacetone assays and their associated proficiency testing outcomes. *Clin Biochem* 2012; 45(18): 1658-1663.

5. Al-Dirbashi OY, Fisher L, McRoberts C, Siriwardena K, Geraghty M, Chakraborty P. Identification of a neonate with hepatorenal tyrosinemia by combined routine newborn screening for succinylacetone, acylcarnitines and amino acids. *Clin Biochem* 2010; 43(7-8): 691-693.
6. Al-Dirbashi OY, Rashed MS, Brink HJ, Jakobs C, Filimban N, Al-Ahaidib LY et al. Determination of succinylacetone in dried blood spots and liquid urine as a dansylhydrazone by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 831(1-2): 274-280.
7. Al-Dirbashi OY, Rashed MS, Jacob M, Al-Ahaidib LY, Al-Amoudi M, Rahbeeni Z et al. Improved method to determine succinylacetone in dried blood spots for diagnosis of tyrosinemia type 1 using UPLC-MS/MS. *Biomed Chromatogr* 2008; 22(11): 1181-1185.
8. Allard P, Grenier A, Korson MS, Zytkevich TH. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia by tandem mass spectrometry: analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots. *Clin Biochem* 2004; 37(11): 1010-1015.
9. AlObaidy H. Patterns of inborn errors of metabolism: a 12 year single-center hospital-based study in Libya. *Qatar Med J* 2013; 2013(2): 57-65.
10. AlObaidy H, Barkaoui E. Experience of a single center in NTBC use in management of hereditary tyrosinemia type I in Libya. *Iran J Pediatr* 2015; 25(5): e3608.
11. AlObaidy HA, Yahya NA, Said RM. Tyrosinemia type 1: clinical and biochemical analysis of cases with poor treatment outcome. *Jordan Medical Journal* 2011; 45(2): 205-212.
12. Autti-Rämo I, Laajalahti L, Koskinen H, Sintonen H, Mäkelä M. Screening for rare metabolic disease in newborn infants [Finnisch]. 2004. (FinOHTAn Raportti; Band 22). URL: <https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/77139/r022f.pdf?sequence=1>.
13. Bain MD, Purkiss P, Jones M, Bingham P, Stacey TE, Chalmers RA. Dietary treatment eliminates succinylacetone from the urine of a patient with tyrosinaemia type 1. *Eur J Pediatr* 1990; 149(9): 637-639.
14. Bennett AJ. New England regional newborn screening program. *N Engl J Med* 1977; 297(21): 1178-1179.
15. Bickel H. Screening auf angeborene Stoffwechselkrankheiten: Indikation und Ergebnisse. *Monatsschr Kinderheilkd* 1983; 131(6): 323-327.
16. Bickel H, Bachmann C, Beckers R. Neonatal mass screening for metabolic disorders: summary of recent sessions of the Committee of Experts to Study Inborn Metabolic Diseases, Public Health Committee, Council of Europe. *Eur J Pediatr* 1981; 137(2): 133-139.
17. Buist NR, Jhaveri BM. A guide to screening newborn infants for inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 1973; 82(3): 511-522.

18. Castello F, Riudor E, Arranz JA, Enriquez G, Redecillas SE, Mate MA et al. Hereditary tyrosinemia type I: response to treatment with NTBC [Katalanisch]. *Pediatr Catalana* 2000; 60(2): 70-75.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluating newborn screening program data systems; Georgia, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48(48): 1101-1104.
20. Chace DH, Lim T, Hansen CR, De Jesus VR, Hannon WH. Improved MS/MS analysis of succinylacetone extracted from dried blood spots when combined with amino acids and acylcarnitine butyl esters. *Clin Chim Acta* 2009; 407(1-2): 6-9.
21. Chace DH, Naylor EW. Expansion of newborn screening programs using automated tandem mass spectrometry. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1999; 5(2): 150-154.
22. De Jesus VR, Adam BW, Mandel D, Cuthbert CD, Matern D. Succinylacetone as primary marker to detect tyrosinemia type I in newborns and its measurement by newborn screening programs. *Mol Genet Metab* 2014; 113(1-2): 67-75.
23. De Meyer R. Neonatal screening of inborn errors of metabolism in Belgium [Französisch]. *J Genet Hum* 1981; 29(1): 35-38.
24. Desposito F, Cho S, Frias JL, Sherman J, Wappner RS, Wilson MG. Newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 1996; 98(3): 473-501.
25. Dhillon KS, Bhandal AS, Aznar CP, Lorey FW, Neogi P. Improved tandem mass spectrometry (MS/MS) derivatized method for the detection of tyrosinemia type I, amino acids and acylcarnitine disorders using a single extraction process. *Clin Chim Acta* 2011; 412(11-12): 873-879.
26. Fearing MK, Levy HL. Expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *Adv Pediatr* 2003; 50: 81-111.
27. Gissen P, Preece MA, Willshaw HA, McKiernan PJ. Ophthalmic follow-up of patients with tyrosinaemia type I on NTBC. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26(1): 13-16.
28. Golbahar J, Karamizadeh Z, Honardar Z. Selective screening of amino acid disorders in the south-west of Iran, Shiraz. *J Inherit Metab Dis* 2002; 25(6): 519-521.
29. Gramer G, Lindner M, Burgard P, Hoffmann GF. Erweitertes Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen: hervorragende Langzeitergebnisse für Entwicklung und Intelligenz. *Gynakol Prax* 2013; 37(4): 641-649.
30. Gramer G, Lindner M, Burgard P, Hoffmann GF. Erweitertes Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen: hervorragende Langzeitergebnisse für Entwicklung und Intelligenz. *Padiatrische Praxis* 2013; 80(3): 357-365.
31. Grenier A, Lescault A, Laberge C, Gagne R, Mamer O. Detection of succinylacetone and the use of its measurement in mass screening for hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1982; 123(1-2): 93-99.



32. Grompe M. The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Semin Liver Dis* 2001; 21(4): 563-571.
33. Hesham A-Kader H, Balistreri WF. Nontransplant alternatives for the treatment of patients with metabolic disease. *Semin Liver Dis* 1998; 18(3): 255-261.
34. Hoffman GL, Laessig RH. Screening newborns for congenital disorders. *Wis Med J* 2003; 102(6): 45-50.
35. Holme E, Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. *Clin Liver Dis* 2000; 4(4): 805-814.
36. Holtzman NA. Newborn screening for inborn errors of metabolism. *Pediatr Clin North Am* 1978; 25(3): 411-421.
37. Ibarra-Gonzalez I, Fernandez-Lainez C, Belmont-Martinez L, Guillen-Lopez S, Monroy-Santoyo S, Vela-Amieva M. Characterization of inborn errors of intermediary metabolism in mexican patients [Spanisch]. *An Pediatr (Barc)* 2014; 80(5): 310-316.
38. Johnson DW, Gerace R, Ranieri E, Trinh MU, Fingerhut R. Analysis of succinylacetone, as a Girard T derivative, in urine and dried bloodspots by flow injection electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007; 21(1): 59-63.
39. Joshi SN, Hashim J, Venugopalan P. Pattern of inborn errors of metabolism in an Omani population of the Arabian Peninsula. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22(1): 93-96.
40. Koelink CJ, Van Hasselt P, Van der Ploeg A, Van den Heuvel-Eibrink MM, Wijburg FA, Bijleveld CM et al. Tyrosinemia type I treated by NTBC: how does AFP predict liver cancer? *Mol Genet Metab* 2006; 89(4): 310-315.
41. La Marca G, Malvagia S, Casetta B, Pasquini E, Donati MA, Zammarchi E. Progress in expanded newborn screening for metabolic conditions by LC-MS/MS in Tuscany: update on methods to reduce false tests. *J Inherit Metab Dis* 2008; 31(Suppl 2): S395-S404.
42. La Marca G, Malvagia S, Materazzi S, Della Bona ML, Boenzi S, Martinelli D et al. LC-MS/MS method for simultaneous determination on a dried blood spot of multiple analytes relevant for treatment monitoring in patients with tyrosinemia type I. *Anal Chem* 2012; 84(2): 1184-1188.
43. Laberge C, Grenier A, Valet JP, Morissette J. Fumarylacetoacetase measurement as a mass-screening procedure for hereditary tyrosinemia type I. *Am J Hum Genet* 1990; 47(2): 325-328.
44. Leonard JV, Morris AA. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet* 2000; 356(9229): 583-587.
45. Levy PA. Inborn errors of metabolism; part 2: specific disorders. *Pediatr Rev* 2009; 30(4): e22-e28.

46. Lindner M, Gramer G, Haege G, Fang-Hoffmann J, Schwab KO, Tacke U et al. Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases: report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 44.
47. Mak CM, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013; 50(6): 142-162.
48. Martinez-Morillo E, Prieto Garcia B, Álvarez Menéndez FV. Challenges for worldwide harmonization of newborn screening programs. *Clin Chem* 2016; 62(5): 689-698.
49. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inherit Metab Dis* 2007; 30(4): 585-592.
50. McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA et al. Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011; 13(3): 230-254.
51. McKiernan PJ. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Drugs* 2006; 66(6): 743-750.
52. Meng M, Zhang YP. Impact of inborn errors of metabolism on admission in a neonatal intensive care unit: a 4-year report. *J Pediatr Endocrinol* 2013; 26(7-8): 689-693.
53. Mohan N, McKiernan P, Preece MA, Green A, Buckels J, Mayer AD et al. Indications and outcome of liver transplantation in tyrosinaemia type 1. *Eur J Pediatr* 1999; 158(Suppl 2): S49-S54.
54. Onyriuka AN. Inherited metabolic disease in the neonatal period: approach to clinical diagnosis. *Journal of Nepal Paediatric Society* 2012; 32(1): 57-64.
55. Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow-up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(1): 157-176.
56. Paradis K. Tyrosinemia: the Quebec experience. *Clin Invest Med* 1996; 19(5): 311-316.
57. Parini R, Corbetta C. Metabolic screening for the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24(Suppl 2): 7-9.
58. Pitt JJ. Newborn screening. *Clin Biochem Rev* 2010; 31(2): 57-68.
59. Pollak A, Kasper DC. Austrian Newborn Screening Program: a perspective of five decades. *J Perinat Med* 2014; 42(2): 151-158.
60. Rose NC, Dolan SM. Newborn screening and the obstetrician. *Obstet Gynecol* 2012; 120(4): 908-917.

61. Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. *Clin Chem* 2006; 52(3): 482-487.
62. Santra S, Baumann U. Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(7): 1229-1236.
63. Schmid Rüter E. Ergebnisse des europäischen Screening Programmes auf hereditäre Stoffwechselstörungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 1973; 121(5): 205-206.
64. Selim LA, Hassan SA, Salem F, Orabi A, Hassan FA, El-Mougy F et al. Selective screening for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry in Egyptian children: a 5 year report. *Clin Biochem* 2014; 47(9): 823-828.
65. Shah I, Shah F. Tyrosinemia type I: case series with response to treatment to NTBC. *Indian J Gastroenterol* 2016; 35(3): 229-231.
66. Shawky RM, Abd-Elkhalek HS, Elakhdar SE. Selective screening in neonates suspected to have inborn errors of metabolism. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2015; 16(2): 165-171.
67. Simonsen H, Jensen UG, Brandt NJ, Christensen E, Skovby F, Norgaard-Pedersen B. Design of a pilot study to evaluate tandem mass spectrometry for neonatal screening. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30(Suppl 2): 166-169.
68. Solera Navarro E, Calzado Agrasot MA, Dalmau Serra J. Tyrosinemia type I: experience in the children's hospital "La Fe" [Spanisch]. *Acta Pediatr Esp* 2008; 66(9): 455-458.
69. Sun A, Lam C, Wong DA. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism: overview and outcomes. *Adv Pediatr* 2012; 59(1): 209-245.
70. Takats Z. Analysis of dried blood spot samples by high resolution mass spectrometry- from newborn screening to cancer diagnostics. *Clin Biochem* 2014; 47(9): 699.
71. Thalhammer O. Austria newborn screening programme for inborn errors of metabolism. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1973; 56: 79-82.
72. Therrell BL, Padilla CD, Loeber JG, Kneisser I, Saadallah A, Borrajo GJ et al. Current status of newbornscreening worldwide: 2015. *Semin Perinatol* 2015; 39(3): 171-187.
73. Therrell BL Jr, Brown LO, Dziuk PE, Peter WP Jr. The Texas Newborn Screening Program. *Tex Med* 1983; 79(2): 44-46.
74. Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM et al. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med* 1998; 20(3): 331-343.
75. Turgeon C, Magera MJ, Allard P, Tortorelli S, Gavrillov D, Oglesbee D et al. Combined newborn screening for succinylacetone, amino acids, and acylcarnitines in dried blood spots. *Clin Chem* 2008; 54(4): 657-664.

76. Van Spronsen FJ, Bijleveld CM, Van Maldegem BT, Wijburg FA. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2-nitro-4-(3-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1): 90-93.
77. Visser G, Van Spronsen FJ, De Sain-van der Velden MG, Blom HJ, Wijburg FA. Extensive neonatal heel injection screening for metabolic diseases in the Netherlands [Niederländisch]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; 153(18): 848-853.
78. Wilcken B. Neonatal screening in Australia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30(Suppl 2): 41-42.
79. Yamaguchi S. Newborn screening in Japan: restructuring for the new era. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37(12 Suppl): 13-15.
80. Yüksel H, Mete N, Kus S. Results of expanded newborn screening by tandem MS: Diyarbakir. *Turkish Journal of Biochemistry* 2014; 39(Special Issue): 50.
81. Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E, Cansever S, Altay S, Zubarioglu T et al. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. *Pediatr Int* 2015; 57(2): 281-289.

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

1. National Horizon Scanning Centre. Nitisinone for hereditary tyrosinaemia type 1 (HT-1): horizon scanning review. Birmingham: NHSC; 2004.

#### **A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten**

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

1. Comeau AM, Larson C, Eaton RB. Integration of new genetic diseases into statewide newborn screening: New England experience. *Am J Med Genet CSeminMed Genet* 2004; 125C(1): 35-41.
2. Van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994; 20(5): 1187-1191.

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

1. Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U et al. Neugeborenen-Screening auf hepatorenale Tyrosinämie Typ 1 durch MS/MS Quantifizierung von Succinylaceton. *Monatsschr Kinderheilkd* 154(6): 610.

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

1. Bazian. Screening for tyrosinaemia I: external review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee (UK NSC); version 3 [online]. 10.2014 [Zugriff: 11.02.2016]. URL: [http://legacy.screening.nhs.uk/policydb\\_download.php?doc=474](http://legacy.screening.nhs.uk/policydb_download.php?doc=474).

**Nicht E6 (Vollpublikation)**

1. Mitchell G. Studie [unveröffentlicht].

## A7 Suchstrategien

### A7.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### 1. Embase

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2016 June 13

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Ausschluss von Tierstudien: Cochrane Library [70]

#	Searches
1	newborn/
2	exp infant/
3	(newborn* or neonat* or infan* or pediatric*).ti,ab.
4	or/1-3
5	tyrosinemias/
6	"inborn error of metabolism"/
7	(tyrosinemia* or tyrosinaemia*).ti,ab.
8	(metaboli* adj2 (error* or disorder*)).ti,ab.
9	or/5-8
10	newborn screening/
11	tandem mass spectrometry/
12	succinylacetone/
13	tandem mass spectrometry.ti,ab.
14	(succinylacetone* or suac*).ti,ab.
15	(newborn* adj1 screening*).ti,ab.
16	or/10-15
17	and/4,9,16
18	nitisinone/
19	tyrosinemia/dt, su
20	(nitisinone* or ntbc*).ti,ab.
21	or/18-20
22	9 and 21
23	17 or 22
24	case report/ not exp controlled study/
25	23 not 24
26	exp experimental organism/ or animal tissue/ or animal cell/ or exp animal disease/ or

#	Searches
	exp carnivore disease/ or exp bird/ or exp experimental animal welfare/ or exp animal husbandry/ or animal behavior/ or exp animal cell culture/ or exp mammalian disease/ or exp mammal/ or exp marine species/ or nonhuman/ or animal.hw.
27	26 not human/
28	25 not 27
29	28 not medline*.cr.

## 2. MEDLINE

### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations June 13, 2016
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to June Week 1 2016
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 13, 2016

#	Searches
1	exp Infant, Newborn/
2	(newborn* or neonat* or infan* or pediatric*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Tyrosinemias/
5	Metabolism, Inborn Errors/
6	(tyrosinemia* or tyrosinaemia*).ti,ab.
7	(metaboli* adj2 (error* or disorder*)).ti,ab.
8	or/4-7
9	Neonatal Screening/
10	(newborn* adj1 screening*).ti,ab.
11	exp Mass Spectrometry/
12	tandem mass spectrometry.ti,ab.
13	(succinylacetone* or suac*).ti,ab.
14	or/9-13
15	and/3,8,14
16	Nitrobenzoates/tu
17	Tyrosinemias/su
18	(nitisinone* or ntbc*).ti,ab.
19	or/16-18
20	8 and 19
21	15 or 20
22	animals/ not humans/

#	Searches
23	21 not 22

### 3. PubMed

#### *Suchoberfläche: NLM*

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

Search	Query
#1	Search (newborn* [TIAB] OR neonat* [TIAB] OR infan* [TIAB] OR pediatric* [TIAB])
#2	Search (tyrosinemia* [TIAB] OR tyrosinaemia* [TIAB])
#3	Search (metaboli* [TIAB] AND (error* [TIAB] OR disorder* [TIAB]))
#4	Search (#2 OR #3)
#5	Search (newborn* [TIAB] AND screening* [TIAB])
#6	Search tandem mass spectrometry [TIAB]
#7	Search (succinylacetone* [TIAB] OR suac* [TIAB])
#8	Search (#5 OR #6 OR #7)
#9	Search (#1 AND #4 AND #8)
#10	Search (nitisinone* [TIAB] OR ntbc* [TIAB])
#11	Search (#4 AND #10)
#12	Search (#9 OR #11)
#13	Search (#12 NOT medline[SB])



#### 4. The Cochrane Library

##### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 6 of 12, June 2016
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 5 of 12, May 2016
- Health Technology Assessment Database: Issue 2 of 4, April 2016

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees
#2	newborn* or neonat* or infan* or pediatric*
#3	#1 or #2
#4	MeSH descriptor: [Tyrosinemias] this term only
#5	MeSH descriptor: [Metabolism, Inborn Errors] this term only
#6	tyrosinemia* or tyrosinaemia*
#7	metaboli* near/2 (error* or disorder*)
#8	#4 or #5 or #6 or #7
#9	MeSH descriptor: [Neonatal Screening] this term only
#10	newborn* near/1 screening*
#11	MeSH descriptor: [Mass Spectrometry] explode all trees
#12	"tandem mass spectrometry"
#13	succinylacetone* or suac*
#14	#9 or #10 or #11 or #12 or #13
#15	#3 and #8 and #14
#16	MeSH descriptor: [Nitrobenzoates] this term only and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
#17	MeSH descriptor: [Tyrosinemias] this term only and with qualifier(s): [Surgery - SU]
#18	nitisinone* or ntbc*
#19	#16 or #17 or #18
#20	#8 and #19
#21	#15 or #20 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

## A7.2 Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
((nitisinone OR ntbc OR "tandem mass spectrometry" OR succinylacetone OR suac OR "newborn screening" ) AND ( tyrosinemia OR "Inborn Errors of Metabolism" OR "metabolic disorders"))

### 2. EU Clinical Trials Register

*Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
tyrosinemia OR tyrosinaemia OR "Inborn Errors of Metabolism" OR "metabolic disorders"

### 3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
nitisinone OR ntbc OR tandem mass spectrometry OR succinylacetone OR suac OR newborn screening

## A8 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

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

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

#### Externe Sachverständige

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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



**Unterausschuss Methodenbewertung**

**AG Kinder-RL**

## **Screening auf Tyrosinämie Typ I**

Auftrag / Anfrage von:	Frau Thomas
bearbeitet von:	FBMed
Datum	28.10.2016
Dateiname:	STN_Screening_Tyrosinämie_Typ_I_ergänzt_2016-11-04



## Inhaltsverzeichnis

1	Sachverhalt.....	4
2	Hintergrund.....	4
3	Methodisches Vorgehen .....	4
4	Ergebnisse.....	5
4.1	Informationen aus Ländern mit NBS auf Tyrosinämie Typ I .....	5
4.1.1	Einführung des Screenings auf Tyrosinämie Typ I in das NBS.....	5
4.1.2	Markermetabolite .....	5
4.1.3	Untersuchungsmaterial .....	6
4.1.4	Untersuchungsmethode .....	6
4.1.5	Grenzwerte (cut-off-Werte).....	6
4.1.6	Grund für die Aufnahme der Tyrosinämie Typ I ins NBS .....	7
4.1.7	Evidenz bzw. Evidenzlevel .....	8
4.2	Informationen der Heidelberger Studiengruppe (Dietmar Hopp Stiftung).....	9
4.3	Kurzdarstellung der Publikation von Röschinger et al. (2015) .....	10
4.3.1	Historie.....	10
4.3.2	Pilotprojekt .....	11
4.3.3	Tyrosinämie Typ I.....	11
4.3.4	PA, MMA oder Vitamin-B12 Störung .....	12
4.4	Kurzdarstellung des Region 4 Stork tool .....	13
5	Literatur .....	15
6	Anhang.....	17
6.1	Liste der Kontaktpersonen/Organisation .....	17
6.2	Suchmaske auf der Internetseite von Orphanet.....	19
6.3	Auszug aus Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases.....	20
6.4	Algorithmus zum Ausschluss/zur Bestätigung einer PA/MMA/B <sub>12</sub> -Störung .....	21
6.5	Einschätzung der DGKJ Screeningkommission (Eingang G-BA: 27.08.2015).....	22
6.6	Auszüge aus der Präsentation von Piero Rinaldo [10]. .....	27


**Abkürzungsverzeichnis**

Abk.	Abkürzung
3-OH-PS	3-Hydroxypropionsäure
ALA-D	δ-Aminolävulinsäure-Dehydratase
C2	Acetylcarnitin
C3	Propionylcarnitin
C4	Butyrylcarnitin
C16	Hexadecanoylcarnitin
CLIR	Collaborative Laboratory Integrated Reports
COV	Cut-off-value
DBS	Dried blood spot
DDRMD	Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
ESI-MS/MS	Elektrospray-Ionisation-Tandem-Massenspektrometrie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschusses
HCI	Homozystinurie
k. A.	keine Angaben
MMA	Methylmalonacidurie
NBS	Newborn screening
NGS	Neugeborenen-Screening
PA	Propionazidämie
PPV	Positive predictive value
R4S	Region 4 Stork
SuAc / Suac/ SUAC	Succinylaceton
TBK	Trockenblutkarte
TM	Tandem-Massenspektrometrie (MS/MS)
Tyr	Tyrosin
TYRI	Tyrosinämie Typ I, Hypertyrosinämie



## **1 Sachverhalt**

Basierend auf der Stellungnahme der Fachberatung Medizin zum „Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen“ vom 14.06.2016 und dem Beratungsergebnis zum IQWiG Abschlussbericht „Screening auf Tyrosinämie Typ I bei Neugeborenen“ [6] am 12.09.2016 wurde die Fachberatung Medizin von der AG Kinder-RL beauftragt folgende Aspekte auszuarbeiten bzw. Fragen zu klären:

- a) Das Screening auf Tyrosinämie Typ I bei Neugeborenen wurde u. a. in den Niederlanden, in Norwegen, Österreich und Portugal eingeführt.
  - Auf welcher Grundlage haben diese Länder die Entscheidung getroffen?
  - Ist in diesem Zusammenhang bekannt, ob ein Evidenzlevel, und wenn ja welches, dieser Entscheidung zu Grunde lag?
  - Welche toxischen Stoffe (z. B. Succinylaceton) werden in Blut oder Urin getestet und welche Cut-off-Werte sind angegeben?
  - Wann wurden diese Screeningverfahren eingeführt?
- b) Kontaktaufnahme zur Studiengruppe in Heidelberg und eruieren, auf welcher Datenlage die Entscheidung für den Einschluss der Tyrosinämie Typ I in diese Studie getroffen wurde?
- c) Kurzdarstellung der Ergebnisse aus der Publikation Röschinger et al. (2015) [10]

## **2 Hintergrund**

Ein Screening auf Tyrosinämie Typ I bei Neugeborenen wird landesweit in acht EU-Mitgliedsstaaten durchgeführt. Dies sind folgende Länder: Dänemark, Estland, die Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden und Ungarn.

## **3 Methodisches Vorgehen**

Auf landesspezifischen Internetseiten und über die Homepage von Orphanet [11] wurde nach potentiellen Kontaktpersonen/Laboren in den acht obengenannten Ländern gesucht (siehe Anhang).

Ein kurzer Fragenkatalog wurde erstellt und an die entsprechenden Kontaktpersonen per Mail versandt. Die Fragen und Antworten finden sich im Ergebnisteil (siehe Unterkapitel 4.1). Ebenfalls wurde ein Kontakt zu Prof Hoffmann (Heidelberger Studiengruppe) erstellt. Informationen über das Screenen auf Tyrosinämie Typ I im Rahmen des Heidelberger Pilotprojekts finden sich ebenfalls im Ergebnisteil (siehe Unterkapitel 4.2)





## 4 Ergebnisse

### 4.1 Informationen aus Ländern mit NBS auf Tyrosinämie Typ I

Aus folgenden Ländern liegen Rückmeldungen und Informationen über das Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I vor: Dänemark, Estland, die Niederlande, Norwegen, Österreich und Schweden. Aus den Ländern Portugal und Ungarn ist noch keine Rückmeldung eingegangen (Stand: 04.11.16). Die entsprechenden Antworten sind in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

#### 4.1.1 Einführung des Screenings auf Tyrosinämie Typ I in das NBS

Land	Frage: Seit wann wird in [Land] das NBS auf Tyrosinämie Typ I durchgeführt?
Niederlande	January 1, 2007. We started with tyrosine as a marker (COV 500 micromol/l) and that practice was abandoned March 1, 2007. Screening was postponed until October 1, 2008, with succinyl acetone as a marker, with a COV of 1.5 micromol/l blood. Juli 1 2009, this COV was lowered to 1.2 micromol/l blood, which is the current practice.
Estland	We started with our expanded newborn screening in January 1, 2014.
Dänemark	Februar 2009 [7]
Norwegen	March 1, 2012
Österreich	Mit der Einführung des erweiterten NGS in Österreich 2002
Portugal	k. A.
Schweden	We started to screen for Tyr 1 november 2010.
Ungarn	Newborn screening of tyrosinemia type I is part of the newborn screening program since 2007 in Hungary. All Hungarian newborn babies are screened for 26 inborn errors of metabolism.

#### 4.1.2 Markermetabolite

Land	Frage: Welche Markermetabolite werden untersucht? Z. B. Succinylaceton, Maleylacetoacetat, Fumarylacetoacetat, Succinylacetoacetat, andere?
Niederlande	Succinylaceton
Estland	We are measuring the succinylacetone (+ tyrosine).
Dänemark	Measurement of succinylacetone was done with the PerinElmer NeoBase non-derivatized MSMS kit™ [7]
Norwegen	Succinylacetone
Österreich	Primär Tyrosin (cut-off >200 micromol/L) und ALA-D als second tier aus TBK. Wir sind uns bewusst, dass die Methode für Tyr I auf Grund der Überlappung von Disease Range und Referenzbereich nicht optimal ist, wir haben aber nicht die technische (Möglichkeit auf Grund limitierter finanzieller Mittel) SUAC zu messen.
Portugal	k. A.
Schweden	We determine succinylacetone with the kit developed by Perkin-Elmer.
Ungarn	k. A.



#### 4.1.3 Untersuchungsmaterial

Land	Frage: Erfolgt die Untersuchung bzgl. der Zielerkrankung Tyrosinämie Typ 1 im NBS anhand von Blut /DBS = Trockenblut aus Filterkarten-Stanzling) oder anhand von Urin?
Niederlande	DBS
Estland	We are using dried blood spot.
Dänemark	Dried blood spot [7]
Norwegen	Dried blood spot
Österreich	TBK
Portugal	k. A.
Schweden	Dried blood spots
Ungarn	k. A.

#### 4.1.4 Untersuchungsmethode

Land	Frage: Wie wird untersucht: z. B. analytisch mit Tandem-Massenspektrometrie?
Niederlande	Tandem MS (Waters Micro with PerkinElmer Neobase I assay)
Estland	Yes, we are using MS/MS for investigating the Tyrosinemia Type I
Dänemark	MS/MS-technology
Norwegen	Waters LC-MS/MS; primarily Xevo TQS
Österreich	Tandem MS zur Bestimmung von Tyrosin ALA-D. Eine klassische kalorimetrische Methode zur indirekten SuAc Bestimmung über die Hemmung der Aminolevulonic Acid Dehydratase Aktivität.
Portugal	k. A.
Schweden	Tandem mass spectrometry
Ungarn	k. A.

#### 4.1.5 Grenzwerte (cut-off-Werte)

Land	Frage: Welche Grenzwerte (cut-off-Werte) werden für das Vorliegen einer Tyrosinämie Typ I definiert?
Niederlande	1.2 micromol/l blood (jährliche Überprüfung des Wertes)
Estland	For succinylacetone the cut-off value is 1,86micromol/l (+ tyrosine – 319micromol/l)
Dänemark	Normal ref for succinylacetone <1,6 micromolar
Norwegen	2 µM Succinylacetone non-derivatized Neo Base kit.
Österreich	Tyrosin (cut-off >200 mikromol/L) und ALA-D (kalorimetrische Messung)
Portugal	k. A.
Schweden	2 umol/l but we evaluate all data with the algorithms at the Mayo clinic region 4. <sup>1</sup>
Ungarn	k. A.

<sup>1</sup> Mayo clinic region 4: siehe R4S (Unterkapitel 4.4)



#### 4.1.6 Grund für die Aufnahme der Tyrosinämie Typ I ins NBS

Land	Frage: Was hatte den Ausschlag gegeben die Zielerkrankung Tyrosinämie Typ I mit in das Neugeborenen-Screening aufzunehmen (unabhängig von der klinischen Sinnhaftigkeit)? Z. B. Datenlage, technische Aspekte (verbesserte Nachweismöglichkeit), diagnostische Güte, Sonstiges?
Niederlande	Advice of the Dutch Health Council <sup>2</sup>  Ergänzend aus Telefonat mit Dr. Schielen am 19.10.16: <i>In den Niederlanden gibt es einen unabhängigen Gesundheitsrat, der den Gesundheitsminister berät. Der Gesundheitsminister kann seinerseits die Aufnahme einer bestimmten Untersuchung einführen, wobei nach ein oder zwei Jahren eine Überprüfung der Entscheidung vorgenommen wird.</i>
Estland	As we are using Chromsystems kit where this disorder is added and we do not know yet the exact prevalence of Tyrosinemia type I in Estonia - so we decided to keep screening it, till we have better overview.
Dänemark	We build on published methods for determination of succinylacetone
Norwegen	Recommendations in 2009 from a working group appointed by the Norwegian Directorate of Health (Report written in Norwegian)
Österreich	Das Panel der Zielkrankheiten wurde 2002 erstellt und entsprach dem damaligen State-of-the-Art des erweiterten NGS. Darüber hinaus wurde und wird Tyr I als Zielkrankheit nicht in Frage gestellt, weil die Kriterien von Wilson und Jungner unseres Erachtens nach erfüllt sind. Unsere Bemühung gehen in Richtung Verbesserung des Screenings (Bestimmung von SUAC).
Portugal	k. A.
Schweden	We have tried earlier with other methods e.g. measurement of PBG sythase in DBS and having missed the two cases born during the screening period we put it down. The reason for implementing it in 2010 was the introduction of expanded screening with MS/MS and it works well for the screening of Tyr 1.
Ungarn	k. A.

<sup>2</sup> [https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201508e\\_neonatalscreeningnewrecommendations.pdf](https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201508e_neonatalscreeningnewrecommendations.pdf)

Kapitel 2: Neonatal screening criteria. Formulierung der Kriterien auf Basis der international akzeptierten Kriterien von Wilson und Jungner. Es wird kein Evidenzkörper angegeben.



## 4.1.7 Evidenz bzw. Evidenzlevel

Land	Frage: Welche Grundlage für die Entscheidung gibt es (z. B. Evidenz und wenn ja auf welchem Evidenzlevel)?
Niederlande	<p>The Health Council uses certain criteria. On average, we find one case per year, with PPV of about 20 %.</p> <p>Ergänzend aus einem Telefonat mit Dr. Schielen am 19.10.16:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Zum einen gibt es international ein gewisses Maß an Evidenz und zum anderen erfolgt anhand des Routinescreenings eine Evidenzgenerierung.</i></li> <li>• <i>Eine Evaluation des Neugeborenen-Screenings wird jedes Jahr der Nationalkommission vorgelegt. In dem Register The Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases (DDRMD) [4] werden die Ergebnisse des Screenings zusammengetragen.</i></li> <li>• <i>„Die Einführung des Screenings auf Tyrosinämie Typ I war eine Art Entdeckungsreise“.</i></li> <li>• <i>„Die Evidenz wächst mit der Routine des Programms.“</i></li> <li>• <i>Dies gilt gleichermaßen auch für andere Stoffwechselerkrankungen im Neugeborenen-Screening, die über TM nachweisbar sind. Die jeweiligen Grenzwerte werden für die holländische Situation bestimmt und ggf. wird auch ein Ausschluss einer Erkrankung aus dem Screeningprogramm vorgenommen. So wie das z. B. bei der HCl erfolgte. Das Screenen auf HCl wurde ab 2016 wieder aus dem Programm genommen, da keine Krankheitsfälle an HCl im Screening auftauchten.</i></li> <li>• <i>Certain criteria e. g. by Wilson and Jungner</i></li> </ul>
Estland	This decision was made mainly by physicians, who are working with children having congenital metabolic disorders.
Dänemark	<p>Compelling evidence that survival and risk of development of HCC depends on time of diagnosis</p> <p>We have good experience with screening for tyrosinemia. We have found 3 kids (as about expected for the population) who are doing very well today. We have had no false positives and – presumably – no false negatives.</p>
Norwegen	Recommendations in 2009 from a working group appointed by the Norwegian Directorate of Health (Report written in Norwegian)
Österreich	Siehe 4.1.6
Portugal	k. A.
Schweden	<p>Without screening in the neonatal period the disease presents clinically at about 4 months with life threatening fulminant liver failure. With screening excellent, effective, treatment that prevents symptoms can be implemented before clinical symptoms occur. All this is presented in the literature. Patients with Tyr1 have a risk of developing liver cancer and this is diminished when the patient can start treatment already in the neonatal period.</p> <p>professor Elisabeth Holme has published about the disease, its natural course and the results of treatment.</p>
Ungarn	k. A.



#### 4.2 Informationen der Heidelberger Studiengruppe (Dietmar Hopp Stiftung)

Im Folgenden finden sich die Angaben zu Laborwerten (per Mail: Dr. Okun) und weitere Informationen (telefonisch: Prof. Hoffmann) zum Neugeborenen-Screening, welches von der Heidelberger Studiengruppe durchgeführt wird.

- Im Rahmen des Pilotprojektes [1] wird u. a. auch auf Tyrosinämie Typ I gescreent.
- Im Neugeborenen-Screeninglabor werden jährlich Blutproben von mehr als 120.000 Neugeborenen aus Baden-Württemberg, Rheinland-Pfalz, dem Saarland sowie dem Emirat Katar untersucht [2].
- Als Markermetabolit dient das Succinylaceton. Es ist ein eindeutiger Markermetabolit für die Tyrosinämie Typ I. Eine zusätzliche Bestimmung des Tyrosins ist nicht notwendig.
- Die Bestimmung des Succinylacetons erfolgt im Trockenblut.
- Aktuell liegt der Referenzwert für Succinylaceton in einem gesunden Normalkollektiv (Neugeborene) bei  $<1,23$  micromol/l (**99,5 Percentile**). Pathologische Proben liegen oberhalb dieses Grenzwertes.
- Im Rahmen eines Benchmarkings erfolgt eine regelmäßige Neubestimmung des Referenzwertes, da ein definierter COV (in micromol/l) nicht einfach festgelegt werden kann.
- Für die Bestimmung des Succinylacetons muss eine Extra-Einstellung vorgenommen werden. Dies ist mit zusätzlichem Aufwand und Extrakosten verbunden (zusätzlich etwa 0,50 € pro Untersuchung).
- Ursprünglich wurde zum Screening auf Tyrosinämie Typ I nur die Aminosäure Tyrosin betrachtet. Dies ist aber nicht sensitiv genug und kann zu falsch negativen Ergebnissen führen, allerdings auch zu falsch positiven Befunden (transiente Erhöhungen)
- In den USA erfolgt aktuell das Screenen auf Tyrosinämie Typ I nur über die Aminosäure Tyrosin. Dadurch werden für die USA zu niedrige Inzidenzen bestimmt (lt. Prof. Hoffmann werden in den USA etwa 90% der Neugeborenen mit Tyrosinämie Typ I übersehen).
- Die Münchener Studiengruppe screent bereits mit einem „Vorsprung“ von zwei Jahren vor der Heidelberger Studiengruppe. Ein Screenen auf HCl wird nur in Heidelberg durchgeführt.
- In Planung ist ein Neugeborenen-Screening 2020 mit insgesamt 26 Erkrankungen (zusätzlich könnte Berlin-Brandenburg mit einbezogen werden).
- Ein Problem beim Screening: 16 % kontrollbedürftiger Befunde werden beim Stoffwechsel- und Hormonscreening nicht überprüft, wenn sie nicht angemahnt werden (Tracking). (beim Hörscreening sind dies etwa 40 % der Kinder). In einigen Bundesländern werden von einer zentralen Stelle überfällige Kontrolluntersuchungen angemahnt. Dadurch können 99 % der Befunde im Stoffwechselscreening und 95 % im Hörscreening abgeklärt werden.
- Sinnvoll wäre lt. Prof. Hoffmann die Einführung eines Registers mit einem „funktionierenden und finanziell abgesicherten Trackingsystem“.
- Zu Aspekten der Evidenz/Rationale/Datenlage: siehe Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) Prof. Mayatepek, DGKJ-Präsident, Prof. Hoffmann, Sprecher DGKJ-Screeningkommission; eingegangen im G-BA am 27.08.2015 (siehe 6.5)
- Er steht gerne als Ansprechpartner zur Verfügung (siehe Anhang: Kontaktpersonen).



Ergänzung FBMed:

- Prof. Hoffmann ist einer der Autoren des EU Tender Berichts [3].
- In den USA wird in 50 von 51 Neugeborenen-Screening-Programmen auf die Aminosäure Tyrosin gescreent [5].

#### 4.3 Kurzdarstellung der Publikation von Röschinger et al. (2015)

Basierend auf der Evaluation eines Pilotprojekts gibt die Münchener Arbeitsgruppe in ihrer Publikation Röschinger et al. [10] die Empfehlung für die Aufnahme von Tyrosinämie Typ I und der organischen Azidämie PA/MMA/B<sub>12</sub> als zusätzliche Zielerkrankungen in das Neugeborenen-Screening, da diese Erkrankungen über methodische Verbesserungen nunmehr sensitiver erfassbar sind.

##### 4.3.1 Historie

Die Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) hat 1998 eine Erweiterung des Neugeborenen-Screenings um 14 weitere Zielerkrankungen empfohlen, da über die Entwicklung der Elektrospray-Ionisation-Tandem-Massenspektrometrie (ESI-MS/MS) eine verbesserte Analysemöglichkeit für Aminoazidurien, Organoazidopathien und Störungen des Fettsäurestoffwechsels zur Verfügung stand (siehe Tabelle 1)<sup>3</sup>. Allerdings wurden fünf Zielerkrankungen nach mehrjähriger Evaluation aus den Empfehlungen herausgenommen. Gründe hierfür waren z. B. unzureichende Sensitivität bzw. Spezifität, verspätete Diagnosestellung oder hohe Anzahl falsch-positiver Resultate.

**Tab. 1** Empfehlungen der Deutschen Screeningkommission zur Aufnahme von Störungen, die mithilfe der Tandem-Massenspektrometrie erfassbar sind (1998 und 2002)

Aminoacidopathien	Hyperphenylalaninämie, Phenylketonurie (PKU) Ahornsiruperkrankung („maple syrup urine disease“, MSUD) <i>Hypertyrosinämie Typ I (TYR I)</i> <i>Zitrullinämie (Argininosuccinatsynthetase-mangel, ASS)</i>
β-Oxidations-Defekte von Fettsäuren	„Medium-chain“-Acyl-CoA-Dehydrogenase(MCAD)-Mangel „Long-chain“-3-Hydroxy-Acyl-CoA-Dehydrogenase(LCHAD)-Mangel „Very-long-chain“-Acyl-CoA-Dehydrogenase(VLCAD)-Mangel
Carnitinzyklusstörungen	Carnitin-Palmitoyl-Transferase-Mangel Typ I (CPT-I) Carnitin-Palmitoyl-Transferase-Mangel Typ II (CPT-II) Carnitin-Acylcarnitin-Translokase(CACT)-Mangel
Organische Acidämien	Glutaracidurie Typ I (GA-I) Isovalerialacidämie (IVA) <i>Propionacidämie (PA)</i> <i>Methylmalonacidurie (MMA)</i> <i>3-Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase-Mangel (3-MCC)</i>
Erkrankungen, die 2002 aus dem empfohlenen Screeningprogramm genommen wurden, sind kursiv hervorgehoben [3]. Im Jahr 2005 traten die Kinderrichtlinien durch den Gemeinsamen Bundesausschuss in Kraft.	

<sup>3</sup> Die kongenitale Hypothyreose, die klassische Galaktosämie, der Biotinidasemangel und das adrenogenitale Syndrom werden mit konventionellen Testverfahren gemessen.



### 4.3.2 Pilotprojekt

Aufgrund verbesserter Nachweisverfahren, z. B. über einen second-tier test<sup>4</sup>, wurden im Pilotprojekt etwa 300.000 Neugeborene auf insgesamt 28 Zielerkrankungen gescreent. Auf Tyrosinämie Typ I wurden etwa 480.000 Neugeborenen gescreent<sup>5</sup> (siehe Tabelle 2).

**Tab. 2** Neu aufgenommene Zielerkrankungen des Pilotprojekts, Anzahl (*n*) der kontrollbedürftigen Proben und Anzahl (*n*) der Patienten mit confirmierter Diagnose

Zielerkrankung	Kontrollen	Kontrolle unauffällig	Diagnose bestätigt
Hypertyrosinämie Typ I	3	0	3
Zitrullinämie	2	1	1
Remethylierungsdefekte	27	27	0
Carnitinmangel, primär systemisch (Carnitintransporterdefekt)	29	29	0
Propionacidämie	15 Zusätzlich 4 bei MMA/B <sub>12</sub> <sup>a</sup>	12	3
Methylmalonacidurie	20	7	3
Kongenitaler Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangel			3
Maternaler Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangel			7
Malonacidurie	2	1	1
Multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	2	1	1
3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl(HMG)-CoA-Lyase-Mangel	0	0	0
Glutathionsynthetase-mangel	14	14	0
Galaktokinase-mangel	16	15	1

Untersuchte Population: ~300.000; für Hypertyrosinämie Typ I: ~480.000.<sup>a</sup>Typische Begleiterhöhung von 3-OH-Propionsäure bei Methylmalonacidurie bzw. Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel.

### 4.3.3 Tyrosinämie Typ I

Nachweis der Tyrosinämie Typ I: Als Markermetabolit für den Nachweis einer Tyrosinämie Typ I dient das Succinylaceton. Es lässt sich über eine zweistufige Analyse der Stanzlinge als Hydrazone mit der Tandem-Massenspektrometrie nachweisen bzw. messen. Parallel zum Succinylaceton werden freies Carnitin, Acylcarnitine und Aminosäuren gemessen. Diese stellen keine Markermetabolite für die Tyrosinämie Typ I dar.

Unter den ca. 480.000 gescreenten Neugeborenen wurden 3 Kinder mit Tyrosinämie Typ I identifiziert. Falsch-negative bzw. falsch-positive Resultate waren nicht bekannt. Die Succinylacetonkonzentration lag jeweils deutlich über dem Normwert von 7 µmol/l<sup>6</sup>. Allerdings wurde nur in einem bestätigten Patienten eine Tyrosinkonzentration oberhalb des Normwertes von 247 µmol/l gemessen (siehe Tabelle 3 [10]).

<sup>4</sup> Ergänzende Zweitmessung (second-tier test) aus derselben Filterkarte bei auffälligem Erstbefund.

<sup>5</sup> Unklar ist der Zeitraum des Pilotprojektes: von Beginn bis zur Zwischenauswertung.

<sup>6</sup> Über die Bestimmung des Normwertes werden keine Angaben gemacht. Unklar, ob dies dem 99 % Perzentil entspricht.



<b>Tab. 3</b> Konfirmierte Patienten mit Hypertyrosinämie Typ I		
Alter (h)	Succinylaceton ( $\mu\text{mol/l}$ ) Norm <7	Tyrosin ( $\mu\text{mol/l}$ ) Norm <247
36	27,1	176
58	82,4	129
54	42,7	337

Lt. Autoren fallen beim Screenen auf Tyrosinämie Typ I etwa 0,50 € pro Neugeborenem an zusätzlichen Gesamtkosten (Personal und Material) an.

#### 4.3.4 PA, MMA oder Vitamin-B<sub>12</sub> Störung

Nachweis: Eine Bestimmung der Propionacidämie, der Methylmalonacidurie oder der Störungen des Vitamin-B<sub>12</sub> Stoffwechsels erfolgt über die Messung des Propionylcarnitins (C3). Liegt eine Erhöhung des C3 vor, folgt anschließend in einem komplexen Verfahren eine quantitative Zweitmessung (second-tier test) über Flüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie-Kopplung. Über einen Algorithmus, bei dem die Verhältnisse von Acetylcarnitin, Propionylcarnitin, Butyrylcarnitin und Hexadecanoylcarnitin betrachtet werden, kann eine Organoazidopathie bestätigt oder ausgeschlossen werden (siehe Anhang 6.4).

Im Pilotprojekt wurden insgesamt etwa 300.000 Neugeborene auf PA/MMA/Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel gescreent: davon wiesen 503 Kinder einen auffälligen Befund auf. Die Filterkarten dieser Kinder wurden in einer ergänzenden Zweitmessung mithilfe LC-MS/MS auf MMS und 3-Hydroxypropionsäure weiter untersucht.

Von 20 Neugeborenen mit erhöhten Werten an Methylmalonsäure wiesen 3 Kinder eine Methylmalonacidurie auf, 10 Kinder zeigten einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel (davon 3 kongenital und 7 maternal) und für 7 Neugeborene konnte der Verdacht nicht bestätigt werden.

Bei 3 von 15 Kindern mit erhöhten Werten an 3-Hydroxypropionsäure wurde eine PA bestätigt und für 12 Neugeborene konnte der Verdacht nicht bestätigt werden.

Die Autoren berechneten eine Erhöhung des positiven Vorhersagewertes von 3,2 % auf 45,7 %. Beim Screenen auf PA/MMS/Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel fallen etwa 0,20 € pro Neugeborenem an zusätzlichen Gesamtkosten (Personal, Material, entsprechend hochsensitives MS/MS Gerät) an.





#### 4.4 Kurzdarstellung des Region 4 Stork tool

McHugh et al. (2011) [8] stellen in ihrer Publikation "Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project" das Projekt "Region 4 Stork" (R4S) vor: R4S startete als regionales Projekt in sieben US-Staaten (Illinois, Indiana, Kentucky, Michigan, Minnesota, Ohio und Wisconsin) mit dem Ziel die Qualität des Neugeborenen-Screenings mit Tandemmassenspektrometrie zu verbessern. Dazu wurde eine komplexe webbasierte Datenbank aufgebaut, in die – nach Login<sup>7</sup> – Screeningergebnisse von den teilnehmenden Staaten bzw. Ländern eingegeben werden können. Die Datenbank ist so konzipiert, dass automatisch Berechnungen im Rahmen der deskriptiven Statistik durchgeführt werden können. Zudem erfolgt gleichzeitig eine Kalkulation von cut-off-Werten auf Basis vordefinierter Perzentile (1 % Perzentil oder 99 % Perzentil der Normalpopulation) und der Bestimmung des Medians in der Population true positiver Fälle mit der jeweiligen Zielerkrankung. Im Falle einer Überschneidung dieser Intervalle<sup>8</sup> wird eine Adjustierung vorgenommen um die Sensitivität und Spezifität zu maximieren.

Seit dem Jahr 2005 ist die Zahl der teilnehmenden Staaten bzw. Regionen kontinuierlich angestiegen. Am 1. Dezember 2010 nahmen 47 US-Staaten, Puerto Rico und weitere 45 Länder weltweit mit insgesamt 80 Screening-Programmen teil. Bis zu diesem Datum wurden im Neugeborenen-Screening auf etwa 25-30 Millionen normale Neugeborene insgesamt 10.742 bestätigte, anonymisierte<sup>9</sup> Neugeborene mit einer Stoffwechselstörung gefunden. Der cut-off-Wert (99 % Perzentil), der für die Tyrosinämie Typ I berechnet wurde, liegt im Bereich zwischen 1,4 mmol/l und 7,5 mmol/l (siehe Auszug aus Tabelle 7 [8]). Von den 60 bestätigten Fällen mit Tyrosinämie Typ I lagen die Werte von 25 Neugeborenen (76 %) innerhalb dieses-Bereiches, 18 % der Neugeborenen wiesen einen niedrigeren Wert und 6 % einen höheren Wert an Succinylaceton auf.

Auszug aus McHugh et al. 2011 [8] (Tabelle 7, Seite 248)

Table 7 High cutoff target ranges of amino acids and amino acid ratios

Analyte	No. of cases	No. of conditions	O/R 99 <sup>th</sup> ile NP <sup>a</sup>	High cutoff target range		O/R 5 <sup>th</sup> ile DR <sup>b</sup>	Current cutoff values (n = 1533)						
				Low	High		Below		Within		Above		
							N	Percentage	N	Percentage	N	Percentage	
Suac	60	1	No	1.4	—	7.5	No	6	18	25	76	2	6
Tyr	204	4	No	207	—	226	No	24	24	15	15	62	61

For abbreviations of analytes, see legends of Table 1.

<sup>a</sup>This column indicates an override (O/R) of the target range first element (99<sup>th</sup>ile of the cumulative normal population) to increase sensitivity and reduce a significant risk of false negative results.

<sup>b</sup>This column indicates an override (O/R) of the target range second element (5<sup>th</sup>ile of the cumulative disorder range) to increase specificity and reduce the occurrence of false positive results.

<sup>7</sup> Die Datenbank wurde im Juli 2012 von R4S umbenannt zu Collaborative Laboratory Integrated Reports (CLIR; Login für angemeldete Benutzer: <https://www.clir-r4s.org/> bzw. <https://clir.mayo.edu>).

<sup>8</sup> Ob das 1 % Perzentil oder das 99 % Perzentil genommen werden muss hängt von der jeweiligen Erkrankung ab. Im Jahr 2011 war ein Upload von 24 low und 90 high cut-off-Werten (in micromol/l) möglich.

<sup>9</sup> deidentified



Im Jahr 2014 nahmen bereits 1.056 aktive User in 48 US-Staaten/Regionen und 64 Länder mit insgesamt 155 Screening-Programmen teil [9]. Am 30 April 2014 umfasste die Datenbank 17.163 bestätigte positive Fälle mit 77 Zielerkrankungen, 134 Analysen und Ratios<sup>10</sup> (siehe Anhang 6.6).

Das Screeningzentrum Hessen (Gießen) und die Heidelberger Universitätskinderklinik nehmen an dem Kollaborationsprojekt teil (siehe Autorenliste McHugh et al. 2011 [8]).

---

<sup>10</sup> Ratios: Über das Verhältnis verschiedener Stoffwechselprodukte zueinander (z. B. C3/C2, C3/C4) können bestimmte Erkrankungen identifiziert oder ausgeschlossen werden (siehe Anhang 6.4).



## 5 Literatur

1. 21 weitere mögliche Ziele für Neugeborenen-Screening identifiziert. Deutsches Ärzteblatt [online]. 26.05.2016. URL: <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/67836>.
2. **Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Mueller SP, et al.** Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(27):3048-3058.
3. **Burgard P, Cornel M, Di Filippo F, Haege G, Hoffmann GF, Lindner M, et al.** Short Executive Summary of the Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European Union, Candidate, Potential Candidate and EFTA Countries. EU Tender "Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union [online]. Brüssel (BEL): European Commission; 2011. [Zugriff: 26.04.2016]. URL: <http://s01.gind.nl/userfiles/424/File/Summary20111018.pdf>.
4. **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32(27):3059-3068.
5. **De Jesus VR, Adam BW, Mandel D, Cuthbert CD, Matern D.** Succinylacetone as primary marker to detect tyrosinemia type I in newborns and its measurement by newborn screening programs. *Mol. Genet Metab* 2014;113(1-2):67-75.
6. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie; Abschlussbericht; Auftrag S15-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 27.10.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 419). URL: [https://www.iqwig.de/download/S15-01\\_Abschlussbericht\\_Neugeborenen-Screening-auf-Tyrosinaemie-Typ-I.pdf](https://www.iqwig.de/download/S15-01_Abschlussbericht_Neugeborenen-Screening-auf-Tyrosinaemie-Typ-I.pdf).
7. **Lund AM, Hougaard DM, Simonsen H, Andresen BS, Christensen M, Duno M, et al.** Biochemical screening of 504,049 newborns in Denmark, the Faroe Islands and Greenland--experience and development of a routine program for expanded newborn screening. *Mol. Genet Metab* 2012;107(3):281-293.
8. **McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, Abdulrahman M, Adair O, Al Nuaimi SA, et al.** Clinical validation of cutoff target ranges in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a worldwide collaborative project. *Genet Med* 2011;13(3):230-254.
9. **Rinaldo P.** R4S Update. Region 4 Midwest Genetics Collaborative 2014 Regional Meeting; 29.04.-01.05.2014; Lansing, USA
10. **Röschinger W, Sonnenschein S, Schuhmann E, Nennstiel-Ratzel U, Roscher AA, Olgemöller B.** Neue Zielerkrankungen im Neugeborenen-Screening. Empfehlungen aus einem Pilotprojekt. *Monatsschr Kinderheilk* 2015;163(2):142-149.



11. **Zhou X, Lu K, Geng L, Li X, Jiang Y, Wang X.** Utility of PET/CT in the diagnosis and staging of extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2014;93(28):e258.



## 6 Anhang

### 6.1 Liste der Kontaktpersonen/Organisation

Land	Kontaktperson/Organisation/Internetquelle
Deutschland	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med., Prof. h.c. mult. (RCH) Georg F. Hoffmann</b> Geschäftsführender Direktor/Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universität Heidelberg; Direktor Klinik I (Schwerpunkte: Allgemeine Kinderheilkunde, Neuropädiatrie, Stoffwechsel, Gastroenterologie, Nephrologie) Im Neuenheimer Feld 669, D-69120 Heidelberg, Germany Fon: 0(049)6221-564101, Fax: 0(049)6221-564339 e-mail: <a href="mailto:georg.hoffmann@med.uni-heidelberg.de">georg.hoffmann@med.uni-heidelberg.de</a></p> <p><b>Dr. Gramer</b>, Funktionsärztin; <a href="mailto:Gwendolyn.Gramer@med.uni-heidelberg.de">Gwendolyn.Gramer@med.uni-heidelberg.de</a></p> <p><b>Priv.-Doz. Dr. phil. nat. Jürgen G. Okun</b>, Tel: 06221 / 56-39376 (Mobil) , 06221 / 56-5565 (Fax) e-mail: <a href="mailto:juergenguenther.okun@med.uni-heidelberg.de">juergenguenther.okun@med.uni-heidelberg.de</a> Diplom-Chemiker, Laborleiter Stoffwechsellabor und Neugeborenencreening, Dietmar-Hopp-Stoffwechsellabor, Im Neuenheimer Feld 669, 69120 Heidelberg, <a href="http://www.stoffwechsel.uni-hd.de">www.stoffwechsel.uni-hd.de</a></p>
Dänemark	<p><b>Allan M. Lund</b>, Consultant paediatrician, MD, DMSc Head, Centre for Inherited Metabolic Diseases Department of Clinical Genetics, Juliane Marie Centre 4062 Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, 9 Blegdamsvej DK-2100 Copenhagen, Denmark, Tel +45 3545 2793/1303 Email <a href="mailto:allan.meldgaard.lund@regionh.dk">allan.meldgaard.lund@regionh.dk</a>, Website: <a href="http://www.kliniskgenetik.rh.dk">http://www.kliniskgenetik.rh.dk</a></p> <p><b>Christine Brot</b>, Senior Medical Officer; T (dir.) +45 72 22 78 24; <a href="mailto:chb@sst.dk">chb@sst.dk</a> Danish Health Authority, Health Promotion, T +45 72 22 74 00, <a href="mailto:ssst@sst.dk">ssst@sst.dk</a> Kontaktverweis von Frau Brot auf: <b>Dr. David Hougaard (DH@ssi.dk)</b>, leader of the center for neonatal screening at Statens Serum Institut Durchwahl Hougaard: +45 3268 3544</p>
Estland	<p><b>Karit Reinson</b>, Tartu University Hospital, United Laboratories Department of Clinical Genetics, Hariduse 6, Tallinn 10119, Estonia Tel: +372 533 19170, e-mail: <a href="mailto:Karit.Reinson@kliinikum.ee">Karit.Reinson@kliinikum.ee</a></p>
Niederlande	<p><b>Dr. P.C.J.I. (Peter) Schielen</b>, Head reference laboratory Neonatal screening Centre for Infectious Diseases Research, Diagnostics and Screening-IDS National Institute for Public Health and the Environment – RIVM PO Box 1, 3720 BA Bilthoven, the Netherlands Tel: +31 30 2743534   e-mail: <a href="mailto:peter.schielen@rivm.nl">peter.schielen@rivm.nl</a></p>
Norwegen	<p><b>Rolf D. Pettersen</b> <a href="mailto:rdpetter@ous-hf.no">rdpetter@ous-hf.no</a> Director; Norwegian National Unit for Newborn Screening Division of Paediatric and Adolescent Medicine Oslo University Hospital; Norway Phone + 47 23077824/+ 47 41212846 <a href="http://www.oslo-universitetssykehus.no/om-oss/english">http://www.oslo-universitetssykehus.no/om-oss/english</a> Oslo University Hospital, Norway, <a href="mailto:nyfodtscreeningen@ous-hf.no">nyfodtscreeningen@ous-hf.no</a></p>



Land	Kontaktperson/Organisation/Internetquelle
Österreich	<p><b>Dr Vassiliki Konstantopoulou</b>, Tel: +43 (0)1 40400 32780  <a href="mailto:vassiliki.konstantopoulou@meduniwien.ac.at">vassiliki.konstantopoulou@meduniwien.ac.at</a>  <b>Maximilian Zeyda</b> (Laborleiter), Tel: +43 (0)1 40400 32050  <a href="mailto:maximilian.zeyda@meduniwien.ac.at">maximilian.zeyda@meduniwien.ac.at</a>                      Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1097 WIEN, ÖSTERREICH</p>
Portugal	<p>Portuguese National Neonatal Screening Program (Guthrie test)                      Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge – Porto  <a href="mailto:Dr.Laura.T.VILARINHO@insa.min-saude.pt">Dr Laura T VILARINHO</a>, Dr. Ana Marcão, Dr. Hugo Rocha                      +351 223 401 171 oder alternativ +351 223 401 100  <a href="mailto:Laurinda.teixeira@insa.min-saude.pt">Laurinda.teixeira@insa.min-saude.pt</a>  <b>Unidade de Rastreio Neonatal Metabolismo e Genética</b>  <b>Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge - Porto</b>                      Rua Alexandre Herculano, 321, 4000-055 PORTO, PORTUGAL                      Nachfragemail am <b>26.10.16</b> (Adresse und Ansprechpartner sind korrekt)</p>
Schweden	<p><a href="http://s01.qind.nl/userfiles/424/File/VonDobeln%20-%20NBS%20in%20Sweden.pdf">http://s01.qind.nl/userfiles/424/File/VonDobeln%20-%20NBS%20in%20Sweden.pdf</a>                      vom November 2012 (Zugriff: 14.04.2016)  <b>Ulrika von Döbeln</b>, MD, Associate professor  <a href="mailto:Ulrika.Dobeln@ki.se">Ulrika.Dobeln@ki.se</a>; <a href="mailto:ulrika.vondobeln@karolinska.se">ulrika.vondobeln@karolinska.se</a>                      Phone: 46 8 517 714 44                      CMMS - Centre for Inherited Metabolic Diseases                      Karolinska University Hospital – Solna; 17176 STOCKHOLM, SWEDEN                      Karolinska Universitetssjukhuset                      SE-17176 Stockholm</p>
Ungarn	<p>Kontaktperson ist Dr. Ferenc Papp; angeschrieben am 27.10.2016                      Pediatrician, the Szeged University Department of Pediatrics  <a href="mailto:pappf.szeged@gmail.com">pappf.szeged@gmail.com</a>  <a href="mailto:Fekete.gyorgy@gyer2.sote.hu">Fekete.gyorgy@gyer2.sote.hu</a> (aus Orphanet bei anderer Stoffwechselerkrankung)</p>



## 6.2 Suchmaske auf der Internetseite von Orphanet

**EINFACHE SUCHE**

Tyrosinämie Typ 1 \*  Krankheitsname  Genname → **OK**

(\*) Felder müssen ausgefüllt werden

---

**: 119 Ergebnis(se)**

Suchergebnisse sortiert nach

<p><b>Fachbereich / Herangehensweise</b></p> <p><input type="checkbox"/> MOLEKULARGENETIK (31)</p> <p><input type="checkbox"/> Gezielte Mutations-Analyse (3)</p> <p><input type="checkbox"/> Sequenzanalyse: gesamte kodierende Region (12)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> BIOCHEMISCHE GENETIK (90)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Analyt/ Enzymassay (90)</p>	<p><b>Technique(s)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sanger-Sequenzierung (10)</p> <p><input type="checkbox"/> NGS-Sequenzierung (ohne WES) (6)</p> <p><input type="checkbox"/> Whole Exome-Sequenzierung (WES) (1)</p>	<p><b>Absicht/Vorhaben</b></p> <p><input type="checkbox"/> Präimplantationsdiagnostik (2)</p> <p><input type="checkbox"/> Postnatale Diagnostik (112)</p> <p><input type="checkbox"/> Somatische Genetik (1)</p> <p><input type="checkbox"/> Risikoabschätzung (1)</p> <p><input type="checkbox"/> Neugeborenencreening (5)</p>
--	---	---

<p><b>Qualitätsmanagement</b></p> <p><input type="checkbox"/> Akkreditierte Labors (45)</p> <p><input type="checkbox"/> EQA-Teilnehmende Labors (49)</p>	<p><b>Land</b></p> <p><input type="checkbox"/> BELGIEN (3)</p> <p><input type="checkbox"/> DEUTSCHLAND (15)</p> <p><input type="checkbox"/> ESTLAND (1)</p> <p><input type="checkbox"/> FINNLAND (2)</p> <p><input type="checkbox"/> FRANKREICH (17)</p> <p><input type="checkbox"/> ISRAEL (3)</p> <p><input type="checkbox"/> ITALIEN (10)</p> <p><input type="checkbox"/> KANADA (3)</p> <p><input type="checkbox"/> LITAUEN (2)</p> <p><input type="checkbox"/> NIEDERLANDE (11)</p> <p><input type="checkbox"/> OSTERREICH (2)</p> <p><input type="checkbox"/> PORTUGAL (3)</p> <p><input type="checkbox"/> SPANIEN (17)</p> <p><input type="checkbox"/> TSCHECHISCHE REPUBLIK (1)</p> <p><input type="checkbox"/> VEREINIGTES KONIGREICH (29)</p>
--	---



### 6.3 Auszug aus Dutch Diagnosis Registration Metabolic Diseases

Das Register wurde im Jahr 2001 eingerichtet. Am 26.09.2016 wurden insgesamt 43 Patienten mit Tyrosinämie Typ I (Fumarylacetoacetase Defizienz) aufgeführt ) [4].

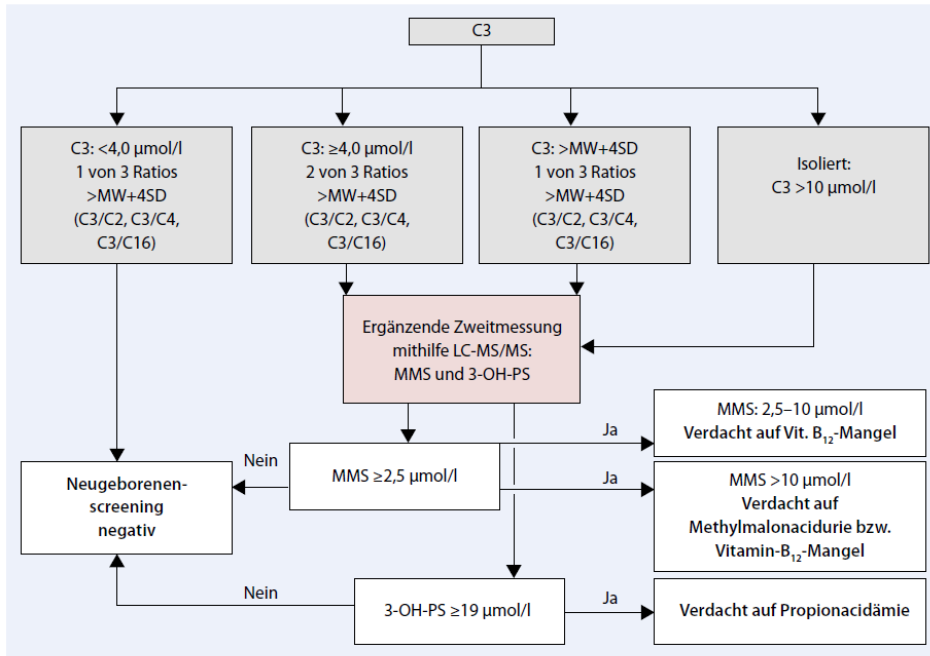
**Dutch** **DDRMD - number of registered patients per disease**  
*Diagnosis Registration*  
 generated on 26-09-2016 16:29  
*Metabolic Diseases*

Name	Number
LDL receptor deficiency	2080
phenylalanine hydroxylase deficiency	697
medium chain acyl coenzym A dehydrogenase deficiency	316
dysbetalipoproteinemia due to defect in apolipoprotein E-d	183
$\alpha$ -galactosidase A deficiency	175
galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency	160
biotinidase deficiency	148
mitochondrial disorder unclassified	132
heparan N-sulfatase deficiency	100
glucocerebrosidase deficiency	91
cystathionine- $\beta$ -synthase deficiency	77
mitochondrial disorder multiple complex deficiency	76
VLCFA-CoA synthase transport deficiency	76
glucose-6-phosphatase deficiency	70
phosphorylase-b-kinase deficiency	68
alanine-glyoxylate aminotransferase deficiency	66
$\alpha$ -iduronidase deficiency	58
very long chain acyl coenzym A dehydrogenase deficiency	55
$\alpha$ -N-acetylglucosaminidase deficiency	54
NADH-ubiquinone reductase deficiency	54
phosphomannomutase deficiency	52
methylmalonyl CoA mutase deficiency	46
ornithine transcarbamoylase deficiency	45
<b>fumarylacetoacetase deficiency</b>	<b>43</b>
Niemann-Pick type C	43
3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency	39
$\alpha$ -1,4-glucosidase deficiency	39
debranching enzyme deficiency	39





### 6.4 Algorithmus zum Ausschluss/zur Bestätigung einer PA/MMA/B<sub>12</sub>-Störung



**Abb. 2** ◀ Algorithmus zum Ausschluss bzw. zur Konfirmation einer organischen Acidämie (Propionacidämie, Methylmalonacidurie) bzw. einer Störung im Vitamin-B<sub>12</sub>-Stoffwechsel. C2 Acetylcarnitin, C3 Propionylcarnitin, C4 Butyrylcarnitin, C16 Hexadecanoylcarnitin, MMS Methylmalonsäure, MW+4SD Mittelwert +4 Standardabweichungen, 3-OH-PS 3-Hydroxypropionsäure

Grafik aus Röschinger et al. [10]



**6.5 Einschätzung der DGKJ Screeningkommission (Eingang G-BA: 27.08.2015)**

**Fragebogen**

**zur Bewertung des Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie (TMS)**

<b>Krankheit</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wie ist die Prävalenz und die krankheitsspezifische Mortalität der Tyrosinämie Typ 1 in Deutschland?</li>   <li>• Wie ist der Spontanverlauf der Erkrankung?</li>   <li>Gibt es milde Verläufe, die keine Intervention benötigen?</li>   <li>• Welche Differentialdiagnosen sind hinsichtlich der falsch-positiv-Rate relevant?</li> </ul>	<p><b>Prävalenz</b> in Deutschland: geschätzt ca. 1:100.000-150.000. Leider gibt es bislang aus Deutschland nur sehr wenige Daten und auch weltweit sind die Zahlen klein (siehe Tabelle). Dabei ist besonders zu beachten, dass die Daten eines Großteils der bisherigen Studien Screeningergebnisse berichten, welche primär über Tyrosin und nicht über Succinylacetone gescreent haben. Es ist davon auszugehen, dass bei einem primären Screening über Tyrosin ein erheblicher Teil der betroffenen Kinder übersehen wird. Dieser Anteil variiert und würde bei einem relativ frühzeitigen Screening, wie in Deutschland durchgeführt und notwendig, durchaus über 50% liegen (siehe auch die Daten der großen amerikanischen Studie von Therrell et al 2014 sowie Röschinger et al. 2015, wo mit einem primären Tyrosinscreening 2 von 3 Kindern übersehen worden wären).</p> <p><b>Mortalität:</b> Ohne Behandlung versterben die Patienten an Leberversagen; insbesondere bei früher Manifestation besteht eine hohe Mortalität, z.B. van Spronsen et al 1994: 1 bzw. 2-Jahres-Überleben bei Patienten mit Symptomen vor 2. Lebensmonat 38% bzw. 29%, zwischen 2 und 6 Lebensmonaten jeweils 74% und nach 6 Lebensmonaten jeweils 96%. McKiernan et al 2015: 1 von 4 symptomatisch diagnostizierten Kindern ist mit akutem Leberversagen verstorben bevor die spezifische medikamentöse Therapie begonnen werden konnte.</p> <p><b>Spontanverlauf:</b> Akut - beim Neugeborenen oder Säugling schweres Leberversagen                      Chronisch - Hepatomegalie, Leberzirrhose, Wachstumsstörung, Tubulopathie, Rachitis, Neuropathie, neurologische Krisen, langfristig hepatozelluläre Karzinome</p> <p><b>Milde Verläufe ohne Therapiebedarf?</b> Alter bei Beginn der Symptomatik ist sehr variabel, Fälle ohne Therapiebedarf bzw. mit einer nur geringen Symptomatik sind nicht bekannt.</p>



	<p><b>Differentialdiagnosen:</b> Bei Screening über Succinylaceton: keine Bei Screening über Tyrosin: zahlreiche, z.B. parenterale Ernährung, transiente Hypertyrosinämie des Früh/Neugeborenen, andere Hepatopathien. In dieser Konstellation werden auch immer Kinder übersehen werden, falsch negative Screeningsversager.</p>
<p><b>Population</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gibt es in bestimmten Populationsgruppen Unterschiede in der Prävalenz?</li> <li>• Gibt es Besonderheiten bei Frühgeborenen?</li> <li>• Gibt es Erkrankungen die das Screeningergebnis beeinflussen?</li> </ul>	<p><b>Prävalenz in verschiedenen Populationen:</b> Die durchschnittliche Prävalenz beträgt weltweit wahrscheinlich 1:100.000-150.000. Leider sind die Zahlen dazu weltweit nur sehr ungenügend (siehe Tabelle und obige Ausführungen). Die Prävalenz ist in einzelnen Regionen deutlich höher und dort auch besser dokumentiert, z.B. Quebec (Canada) bis 1:1.000, einzelne Regionen Finnlands 1:5.000. Röschinger et al. 2015 fanden in einer Pilotstudie in der deutschen Population eine Prävalenz von 1:160.000. Zur validen Bestimmung der Prävalenz wäre das Screening einer deutlich größeren Population nötig (z.B. ganz Deutschland über einige Jahre).</p> <p><b>Frühgeborene:</b> Sofern das Screening mittels Untersuchung von Succinylaceton erfolgt, gibt es keine bekannten Besonderheiten bei Frühgeborenen; ein Screening über Tyrosin würde bei Frühgeborenen viele falsch positive Befunde verursachen (transiente Erhöhungen aufgrund von Unreife, parenteraler Ernährung, etc.) und ist zudem nicht ausreichend sensitiv.</p> <p><b>Andere Erkrankungen</b> beeinflussen das Ergebnis für Succinylaceton mittels Tandem-MS nicht.</p>
<p><b>Intervention<sup>11</sup></b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sind durch ein Screening mittels TMS therapiebedürftige Patienten sicher zu detektieren?</li> <li>• Welche Faktoren können das Testergebnis beeinflussen (z.B. Abnahmezeitpunkt, Ernährung)?</li> </ul>	<p>Durch ein Screening mit Messung von Succinylaceton sind <b>therapiebedürftige Patienten sicher zu detektieren</b>, durch ein Screening mit Tyrosin als Primärparameter gibt es viele falsch positive und auch falsch negative Befunde.</p> <p><b>Einfluss auf das Testergebnis:</b> Das Screening mittels Succinylaceton wird nicht durch Abnahmezeitpunkt oder Ernährung beeinflusst; ein Screening mittels Tyrosin kann durch parenterale Ernährung oder transiente Hypertyrosinämie des Neugeborenen falsch positiv sein; außerdem werden hierdurch nicht alle Patienten erfasst</p>

<sup>11</sup> Bezieht sich auf die zu bewertende Screeningmaßnahme



<ul style="list-style-type: none"> <li>Sollte Tyrosin und Succinylaceton gleichzeitig mittels TMS gemessen werden oder Succinylaceton nur bei erhöhtem Tyrosinspiegel? Wie ist die Sensitivität und Spezifität?</li> <li>Welche negativen Folgen sind bei diesem Screening zu erwarten und welche Bedeutung messen Sie diesen bei (z. B. Abklärungsdiagnostik, therapeutische Intervention)?</li> </ul>	<p>Es sollte <b>unbedingt Succinylaceton als Primärparameter</b> verwendet werden; Pilotstudien haben hierfür eine hervorragende Sensitivität und Spezifität belegt (Röschinger W et al. 2015) Für das Screening auf Tyrosinämie Typ I durch Bestimmung von Succinylaceton wurden in dieser Studie bei 480.000 untersuchten Kindern 3 Patienten mit Tyrosinämie Typ I identifiziert, ohne dass sich ein falsch-positiver Befund ergab. Eine Bestimmung von Succinylaceton nur bei erhöhtem Tyrosinspiegel würde dazu führen, dass betroffene Patienten übersehen werden, da die Tyrosinerhöhung beim Neugeborenen fehlen kann (Röschinger W et al. 2015: 2 von 3 Patienten mit Tyrosinämie Typ I, die über Succinylaceton erfasst wurden, hatten ein normales Tyrosin im Neugeborenen screening). Eine sichere Aussage zur Sensitivität kann nicht gemacht werden, da keine systematische Erfassung von betroffenen Patienten erfolgt. Es wurde jedoch kein falsch negativer Screeningbefund bei primärer Succinylacetonbestimmung bekannt.</p> <p><b>Negative Folgen</b> sind aufgrund der hervorragenden Spezifität eines Screenings mittels Succinylaceton nicht zu erwarten.</p>
<p><b>Bisheriger Standard/ alternative Interventionen<sup>12</sup></b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Welche diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen stehen zum jetzigen Zeitpunkt zur Verfügung und zu welchem Zeitpunkt sollten therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden?</li> </ul>	<p><b>Diagnostische und therapeutische Maßnahmen:</b> Bei Verdacht auf Tyrosinämie Typ I sollte das Kind zur weiteren Abklärung zeitnah, das heißt am nächsten Arbeitstag, in einem Stoffwechselzentrum vorgestellt werden. Dort muss eine Analyse der organischen Säuren im Urin (Succinylaceton), sowie die Bestimmung weiterer Parameter (Alphafetoprotein, Aminosäuren im Plasma, Gerinnung, Bilirubin, Leberwerte) veranlasst werden. Außerdem ist eine molekulargenetische Konfirmation möglich. Zum frühestmöglichen Zeitpunkt sollte eine spezifische medikamentöse Therapie mit NTBC (Nitisonon) begonnen werden, die das Auftreten der Lebererkrankung sicher verhindern kann (s.u.). Zusätzlich ist eine diätetische Therapie zur Senkung des Tyrosinspiegels erforderlich.</p>

<sup>12</sup> Bezieht sich auf die zu bewertende Screeningmaßnahme



<b>Outcomes</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie beurteilen Sie deren Wirksamkeit im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (z.B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität)?</li> </ul>	<p>Die hervorragende Wirksamkeit der medikamentösen Therapie mit NTBC (Nitisinon) bei Anwendung nach früher Diagnosestellung über ein Neugeborenencreening und der deutliche Vorteil gegenüber einer Therapie nach klinischer Symptomatik wurde z.B. belegt durch die Arbeit von McKiernan 2015. Dies betrifft Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, z.B. Besuch einer normalen Schule.</p> <p>Aktuell wurden leichte mentale Entwicklungsstörungen bei mit NTBC behandelten Patienten berichtet. Die Ursachen sind derzeit noch unklar (UK National Screening Committee).</p>
<b>Wirtschaftlichkeit</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Wie hoch sind die Kosten eines Screenings mittels TMS pro Untersuchung?</li> <li>Liegen Ihnen Kosten-Nutzen-Analysen vor?</li> </ul>	<p>Die Bruttokosten für die Qualitätskontrollen und den internen Standard belaufen sich auf 0,63 €/ Probe. Rechnet man für die für die Aufarbeitung und Messung benötigten Materialien und den Personalaufwand ein, dann ergibt sich ein Bruttopreis von ca. 1,80 €/ Probe. Nicht vergessen werden darf der im Vorfeld des Screenings anfallende Mehraufwand bei Geburtshelfern und Neonatologen in der Aufklärung, der zusätzlich zur Geburtspauschale vergütet werden muss.</p> <p>Bei einer Prävalenz von 1:100.000 würden Laborkosten von 180.000 € entstehen, um einen Patienten mit Tyrosinämie Typ 1 zu finden. Erkenntnisse zu einsparbaren Kosten in der Behandlung durch eine frühzeitige Diagnosestellung liegen uns nicht vor. Bei unbehandelten Kindern entwickelt sich aber immer eine schwere fortschreitende und zum großen Teil irreversible Lebererkrankung mit allen Folgekosten von einer aufwändigen. Diagnostik bis hin zur Lebertransplantation.</p>
<b>QS-Maßnahmen</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sind in Deutschland genügend Ärztinnen/Ärzte und Einrichtungen vorhanden, um die ggf. erforderliche Abklärungsdiagnostik oder notwendige therapeutische Interventionen durchzuführen?</li> <li>Welche Qualitätsvorgaben, (z.B. fachlich/personell/apparativ, Durchführung, Dokumentation,</li> </ul>	<p>Ja, bezogen auf die Prävalenz der Krankheit sind genügend Stoffwechselzentren in Deutschland vorhanden, um die Abklärung nach auffälligem Neugeborenencreening durchzuführen und um die Patienten mit Tyrosinämie Typ I zu betreuen.</p> <p>Alle Neugeborenencreeninglaboratorien sind gemäß DIN EN ISO 15189 akkreditiert. Damit liegen die Werkzeuge zur Qualitätssicherung hinsichtlich</p>



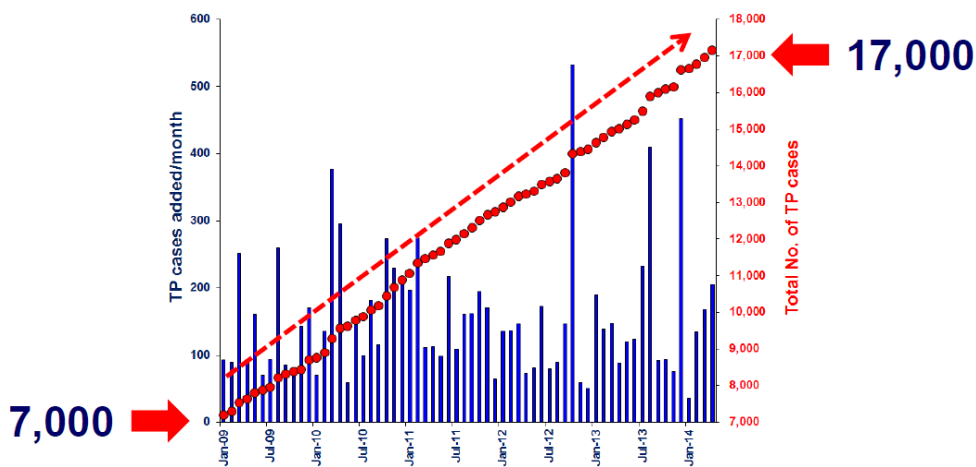
<p>Bewertung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) halten Sie für ein solches Screening erforderlich?</p>	<p>Durchführung, Dokumentation, Bewertung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität auch für das Screening auf Tyrosinämie Typ I vor.</p> <p>Die daraus resultierenden Leistungsdaten können leicht in den DGNS-Report integriert werden, was einen über das Einzellaboratorium hinausgehenden Überblick auf ein solches Screening in Deutschland ermöglicht. Sinnvoll wäre eine geregelte Rückmeldung der Konfirmationsdiagnose und – diagnostik durch die Stoffwechsellabore an die Screeninglabore zur Qualitätssicherung und Evaluation.</p> <p>Für ca. 5 Jahre sollte die Prozessqualität des Screenings auf Tyrosinämie Typ I im Quer- und Längsschnitt evaluiert werden. Hierzu gehören Inzidenzen, Vollständigkeit der Erfassung der Zielpopulation, Vollständigkeit der Kontrolluntersuchungen (Recall), Recallrate, positiv prädiktiver Wert, Prävalenz, Spezifität und Sensitivität der Testverfahren, Prozesszeiten, Methodik und Zeitpunkt der Konfirmationsdiagnostik, Alter bei Therapiebeginn.</p>
<p><b>Sonstige Aspekte</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?</li> </ul>	<p>Das Screening auf Tyrosinämie Typ I sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung uneingeschränkt in das etablierte Screening nach Anlage 2 der Kinderleitlinien integriert werden.</p>



6.6 Auszüge aus der Präsentation von Piero Rinaldo [9].

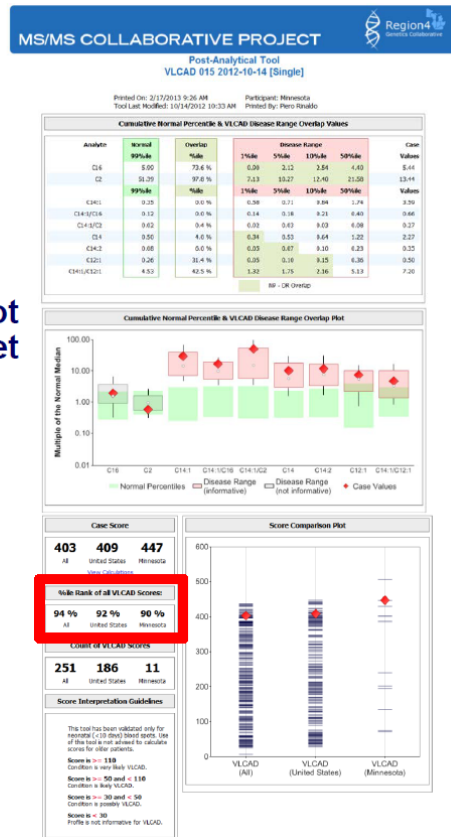
## Defining Characteristics of R4S Project

- Worldwide participation (discretionary effort)
- Unprecedented extent of data sharing (TP cases)



## Clinical Utility of the R4S Post-Analytical Tools

- The R4S tools allow the complete replacement of ANALYTE cutoffs with a **CONDITION**-specific threshold of clinical significance
- Isolated, random abnormalities that do not match the established pattern of the target condition are filtered out as analytical noise (→ **no unnecessary repeat tests**)
- The interpretation of a profile is driven by the **percentile rank** of a patient in comparison to all true positive cases in the R4S database
- The R4S tools are constantly evolving, improving with the worldwide addition of more data (17,163 cases; on average **5 new cases are added every day**)



# Fragen



## Gemeinsamer Bundesausschuss

### Unterausschuss Methodenbewertung

#### **Erläuterungen zur Einholung von Expertenmeinungen für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie (TMS)**

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

Das Bewertungsverfahren bezieht sich auf die Bewertung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie (TMS). Sollten Ihrer Meinung nach wichtige Aspekte für die Prüfung der Machbarkeit und Ausgestaltung eines möglichen Screenings in diesen Fragen nicht berücksichtigt sein, bitten wir darum, diese Aspekte zusätzlich zu erläutern.

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

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

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

#### **Funktion des Experten**

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

U. Nennstiel-Ratzel, GEKO

W. Röschinger, Labor Becker + Koll (Studiengruppe)

G.F. Hoffmann, Universitätsklinikum Heidelberg (Studiengruppe)



# Fragen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

R. Ensenauer, Universitätsklinikum Düsseldorf, DGNS



# Fragen

**zur Prüfung der Machbarkeit und der Ausgestaltung eines möglichen Neugeborenen-Screenings zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie (TMS)**

Prävalenz	
<p>1. Wieviel Neuerkrankungen pro Jahr werden derzeit in Deutschland entdeckt?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Leider gibt es zur Tyrosinämie Typ I in Deutschland keine Registerdaten und auch keine klinisch-wissenschaftliche Studie, in welcher alle diagnostizierten Patienten erfasst sind. Drei Projekte zum Neugeborenen-Screening der Tyrosinämie Typ I in Hannover, Heidelberg und München ergaben eine <b>Prävalenz</b> von 1:100.000-150.000. Alle drei Studien wurden veröffentlicht. Während Röschinger et al. (2015) in ihrer Pilotstudie mit Blutproben von 480.000 Neugeborenen eine Geburtsinzidenz von 1:160.000 feststellten, kamen Sander et al. (2006) einschließlich einer Extensionsstudie bei 255.000 untersuchten Blutproben auf eine Inzidenz von 1:120.000. In Heidelberg wurden von Januar 1999 bis April 2005 583.553 Kinder untersucht und dabei 3 Kinder mit Tyrosinämie Typ I identifiziert, entsprechend einer Inzidenz von 1:194.518 (Lindner et al. 2011). Bei letzter Studie wurde primär über eine Bestimmung von Tyrosin gescreent. Es ist davon auszugehen, dass bei einem primären Screening über Tyrosin ein erheblicher Teil der betroffenen Kinder übersehen wird (vgl. Sander et al. 2006). Dieser Anteil variiert und würde bei einem relativ frühzeitigen Screening, wie in Deutschland durchgeführt und notwendig, durchaus über 60% liegen (siehe auch die Daten der großen amerikanischen Studie von Therrell et al. (2014) sowie Röschinger et al. (2015), wo mit einem primären Tyrosinscreening 2 von 3 Kindern übersehen worden wären). Im Screeningzentrum München wird die Studie zum Neugeborenen-Screening der Tyrosinämie Typ I mit Succinylaceton als primärem Suchparameter weitergeführt. Zusätzlich zu den 480.000 Neugeborenen, die in</p>

# Fragen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

der Publikation von Röschinger et al. (2015) dargestellt sind, wurden weitere 610.000 Neugeborene untersucht und weitere 4 Patienten mit Tyrosinämie diagnostiziert (Auskunft von Herrn PD Dr W. Röschinger/ Screeningzentrum München). Insgesamt wurden damit bislang in Deutschland 1.345.000 Kinder auf Tyrosinämie Typ I untersucht und dabei 10 Patienten identifiziert. Das entspricht einer Inzidenz von 1:135.000.

Die häufigste und klinisch schwerste Krankheitsmanifestation bei der Tyrosinämie Typ I ist mit 50-70% das akute Leberversagen, welches mit einer hohen Mortalität einhergeht (van Spronsen et al. 1994; Mayorandan et al. 2014). In 50% der Fälle von akutem Leberversagen versterben Säuglinge, ohne dass eine Ursache gefunden wird. Hier sind viele weitere letztlich undiagnostizierte Todesfälle von Patienten mit Tyrosinämie Typ I zu vermuten und damit die Erklärung der um ca. 50% niedrigeren Inzidenz behandelter Patienten im Vergleich zu den Inzidenzen aus den Pilotstudien zum Neugeborenen-Screening. Dem Sprecher der DGKJ-Screeningkommission sind zwei Familien bekannt, bei denen das erste Kind an einem ungeklärten Leberversagen verstarb und erst bei dem wiederum betroffenen Geschwisterkind Jahre später die Diagnose einer Tyrosinämie Typ I gestellt werden konnte.

Zur Untermauerung dieser These hatte der Sprecher der Screeningkommission der DGKJ von der Firma SOBI die Anzahl sämtlicher in Deutschland behandelter Patienten der letzten 19 Jahren mitgeteilt bekommen (siehe Anlage). In 19 Jahren wurden kumulativ 53 Patienten behandelt, das heißt pro Jahr 2,8 Patienten und nicht die zu erwartenden 5-7 entsprechend den weltweit bekannten Inzidenzen, die mit den Ergebnissen des Pilotprojekts in Deutschland übereinstimmen (siehe oben). Es erscheint unmöglich, dass ein Kind mit Tyrosinämie Typ I asymptomatisch bleibt und wiederum, dass ein



# Fragen

	<p>diagnostiziertes Kind heutzutage nicht behandelt wird. Die einzige logische Erklärung ist leider, dass die „fehlenden“ Kinder im Neugeborenen- und Säuglingsalter unerkannt unter dem Bild eines Leberversagens versterben. Die Firma SOBI ist die einzige, welche das lebensrettende Medikament NTBC (Nitisinon) vertreibt, so dass diese Daten behandelter Patienten umfassend sind.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr ist nicht bekannt, da kein Register existiert. Auch wissenschaftliche Studien, die eine Prävalenzschätzung zuließen, sind abgesehen von den nachfolgend beschriebenen nicht bekannt.</p> <p>In den Screeningstudien von Sander und Röschinger wurden zusammen unter 1.345.000 gescreenten Kindern 9 Kinder mit Tyrosinämie entdeckt. Dies</p> <p>entspricht in etwa einer Prävalenz von 1 auf 150.000 Kinder. (Sander et al. 2006, Röschinger et al. 2015 + unveröffentlichte Daten von Herrn Röschinger aus der weiterlaufenden Studie im Labor Becker in München.)</p>
<p>2. In welchem Stadium (z.B. akut, subakut, chronisch) und zu welchem Zeitpunkt wird derzeit die Erkrankung i.d.R. diagnostiziert?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Alle im Screening in Deutschland identifizierten Patienten waren zum Diagnosezeitpunkt gesund bzw. zeigten lediglich eine Hyperbilirubinämie. Symptomatisch diagnostizierte Patienten präsentieren sich mit einem weiten Krankheitsspektrum, einige fallen bereits mit akutem Leberversagen auf, welches mit einer hohen Mortalität einhergeht (van Spronsen et al. 1994; Mayorandan et al. 2014). Andere Krankheitsverläufe sind durch rezidivierende Leberkrisen und neurologische Krisen bis zu in der Regel dann chronischem Krankheitsbild mit Hepatomegalie, Wachstumsstörung, Tubulopathie, Rachitis, Neuropathie, Leberzirrhose gekennzeichnet. In einer retrospektiven Studie von Mayorandan et</p>



# Fragen

	<p>al. (2014) zeigte sich, dass die Erstsymptome der Tyrosinämie Typ I meist uncharakteristisch sind, so dass die klinische Diagnosestellung schwierig erscheint. Fast alle Patienten zeigen nach der Geburt eine symptomfreie Latenzphase, so dass die allermeisten klinisch diagnostizierten Patienten bei Behandlungsbeginn bereits mehrere Monate alt sind. Dies ist insofern für das Outcome der Patienten von Bedeutung, als das Risiko für Komplikationen mit späterem Behandlungsbeginn erheblich ansteigt. Eine der schwerwiegendsten Komplikationen ist das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) auf der Basis einer Leberzirrhose (van Spronsen et al. 1994; Mayorandan et al. 2014). Mayorandan und Koautoren konnten zeigen, dass das Risiko für ein HCC bei Behandlungsbeginn jenseits des ersten Lebensjahres 13-fach gegenüber einem Behandlungsbeginn in der Neugeborenenphase erhöht ist (Mayorandan et al. 2014). Für diese Gruppe ist auch heute die Lebertransplantation die einzig mögliche Therapieoption, verbunden mit Mortalität und Morbidität sowie hohen Therapiekosten. Eine rein klinische Diagnosestellung verzögert somit den Behandlungsbeginn mit erheblichen negativen Auswirkungen auf das Outcome der Patienten.</p> <p>Gendiagnostikkommission</p> <p>Diagnosestellung erfolgt in den meisten Fällen, im akuten Stadium (im Alter &lt; 6 Monaten), wenn bereits Symptome und bleibende Schäden aufgetreten (akutes Leberversagen, Synthesestörung) sind, wenige werden in der asymptomatischen Phase diagnostiziert (über das selektive Screening bei z.B. betroffenem Geschwisterkind) (De Laet et al 2013; Mayorandan et al 2014)</p>
<b>Durchführung des Screenings</b>	



# Fragen

<p>3. Welches Screening-Verfahren empfehlen Sie? Bitte beschreiben Sie das methodische Vorgehen.</p>	<p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Es soll kein zusätzliches Screening, sondern ein integriertes Screening in das bestehende erweiterte Neugeborenen-Screening (ENS) erfolgen. Empfohlen wird die Messung von Succinylaceton, welches direkt vor dem pathophysiologischen Enzymblock der Tyrosinämie Typ I liegt. Hierbei ist mit einer hohen Treffsicherheit zu rechnen. Die Messung des Succinylacetons kann anhand desselben Trockenblutstanzlings in einem parallel ablaufenden Laborverfahren erfolgen, welcher im Rahmen des ENS mittels Tandem-Massenspektrometrie (TMS) durchführbar ist. Bei auffälligem Befund wird eine 2. Blutprobe aus einem anderen Stanzling (gleiche Blutprobe) gemessen. Dieses Vorgehen entspricht dem bereits etablierten Screening-Algorithmus für das ENS. Nach zwei auffälligen Ergebnissen aus der ersten Blutprobe wird eine zweite Blutabnahme beim Kind durchgeführt. Ist auch die zweite Blutprobe auffällig werden die Eltern in ein Stoffwechsellabor zur Abklärungsdiagnostik verwiesen. Dies sollte spätestens einen Tag nach dem 3. auffälligen Befund erfolgen.</p>
<p>4. Sollte das Tyrosinämie-Screening in das Erweiterte Neugeborenen-Screening integriert werden und wenn ja, warum?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Das Screening auf Tyrosinämie Typ I sollte als eine weitere Stoffwechselerkrankung in das etablierte Screening gemäß §§ 13 bis 28 der Kinderrichtlinie integriert werden. Die veröffentlichten Kohortenstudien belegen ausnahmslos, dass eine Frühdiagnose und frühe Behandlung mit NTBC (Nitisinon) die Mortalität und Morbidität, insbesondere durch Reduktion der für die Tyrosinämie Typ 1 typischen akuten und chronischen Leber- und Nierenschädigungen dramatisch verbessern. Nach Diagnostik im Neugeborenen-Screening entwickelten die Patienten keine wesentlichen Leber- oder Nierenerkrankungen (Larochelle et al. 2012; Mayorandan et al. 2014; McKiernan et al. 2015). Kein einziger Patient verstarb. Bei späterer Behandlung resultiert erheblich mehr Langzeitmorbidität, unter</p>

# Fragen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

anderem Leberversagen, Leberkrebs, Bronchitis, chronische Nierenfunktionsstörung, okuläre Probleme, neurologische Funktionsstörungen oder eben Tod. Eine weitere wichtige Tatsache ist die Vermeidung der diagnostischen Odyssee bei rascher Diagnosestellung im Neugeborenen-Screening, die ohne Screening bei betroffenen Kindern entsteht, einschließlich hoher diagnostischer Kosten und manchmal Fehlbehandlungen, da die Erstsymptome oft uncharakteristisch sind (Mayorandan et al. 2014)

### **Gendiagnostikkommission**

Das Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie mit Succinylaceton als Testparameter sollte unbedingt eingeführt werden. Ein Screening auf Tyrosinämie zeigt analytisch eine sehr hohe Treffersicherheit.

Eine zusätzliche Probengewinnung ist nicht erforderlich, das vorhandene Material wird verwendet, die Untersuchung ist aus dem gleichen Trockenblutstanzling möglich. Eine frühe Diagnosestellung ist wie bei den anderen Stoffwechselkrankheiten erforderlich, die Behandlungszentren sind die gleichen.

### **Expertenanhörung:**

Einigkeit bestand in der Erkenntnis, dass ein Therapiebeginn bis zum 30. Lebenstag das Outcome der Kinder signifikant verbessert. Dies bedeutet bei einem Diagnosezeitraum von bis zu 5 Tagen und einer anschließenden Abklärungsdiagnostik in einem Stoffwechselzentrum, dass die Blutabnahme zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen sollte. Dabei kann sichergestellt werden, dass der Screening-Parameter mittels TMS (Succinylaceton) messbar ist.

Ein wichtiges Therapieziel ist es dabei, die Kinder so früh wie möglich an die diätische Ernährung zu gewöhnen (Ausbildung des Geschmacksinns), so dass die NTBC-Therapie nachhaltig unterstützt werden kann.



# Fragen

<p>5. Welche Nachteile würden für das Neugeborene entstehen, wenn das Tyrosinämie-Screening zu einem späteren Zeitpunkt – z.B. im Rahmen der U2 oder U3 – vorgenommen würde?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Ein erheblicher Anteil der Kinder wäre bereits schwer erkrankt oder sogar im akuten Leberversagen verstorben. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass nicht mehr die gleiche hohe Abdeckung der Neugeborenen-Screening bei der Notwendigkeit einer erneuten Blutentnahme erreicht wird. Letztendlich gibt es keinerlei Vorteil durch eine erneute Blutentnahme und auch erhebliche Mehrkosten für das Neugeborenen-Screening. Ein späterer Behandlungszeitpunkt geht zudem mit signifikant erhöhter Langzeit Morbidität und -mortalität, insbesondere HCC, einher (Mayorandan et al. 2014)</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Die Behandlung der Tyrosinämie sollte unbedingt in der Neonatalperiode beginnen (&lt; 1 Monat), denn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Behandlungsbeginn im Alter von 1- 6 Monaten zeigt ein 2,5 –faches Risiko Lebertumore zu entwickeln, bei Behandlung ab dem 12. Lebensmonat steigt das HCC-Risiko auf das 13-fache</li> <li>-Behandlungsbeginn in der &lt; 1 Monat bzw. Neonatalperiode bessert das Outcome und senkt das Risiko Komplikationen zu entwickeln (Akutes Leberversagen, Rachitis, HCC)</li> <li>- je früher Therapie desto besser für das Outcome (Holme et al 1998; Larochelle et al 2012, Mayorandan et al 2014, Vondrakova et al 2010;)</li> </ul> <p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Mit zunehmenden Lebenstagen und Verzögerung des Therapiebeginns lagern sich toxische Stoffwechselprodukte im Körper des Kindes ab. Das kann zu Spätschäden führen, wie bspw. Funktionseinschränkung der Leber bis hin zum Versagen des Organs. Kinder die in sog. Screening-Studien identifiziert wurden haben gute Entwicklungsmöglichkeiten sowohl kognitiv als auch motorisch.</p>
--	---





# Fragen

<p>6. Welche Krankheitsverläufe sind Ihnen bekannt? Sind diese alle gleichermaßen gut mittels TMS diagnostizierbar?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Neben der häufigen Präsentation von bis zu 40% mit einem akuten Leberversagen in der Neugeborenen- oder Säuglingszeit entwickeln die anderen Kinder schwere Krankheitssymptome mit fortschreitenden Organschädigungen von Nieren und Leber. Dazu kommen als für Patienten sehr schwere Krankheitsmanifestationen, allerdings nicht lebensbegrenzend, porphyrieähnliche neurologische Krisen und weniger häufig Kardiomyopathien. All diese Verläufe sind einer Diagnostik mittels TMS gut zugänglich.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Neben der häufigen Präsentation von bis zu 40% mit einem akuten Leberversagen in der Säuglingszeit entwickeln die anderen Kinder schwere Krankheitssymptome mit fortschreitenden Organschädigungen von Nieren und Leber. Alle Formen sind mit TMS gut diagnostizierbar.</p> <p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Mittels TMS kann Tyrosinämie Typ I zweifelsfrei bei Neugeborenen diagnostiziert werden. Jedoch lässt von der Höhe des Succinylaceton-Messwerts nicht auf die Schwere der Erkrankung schließen.</p>
<p>7. Bei welchem Ergebnis (Analyse von Succinylaceton aus Trockenblut) muss eine sofortige Kontrollmessung (entspricht zweiter Blutabnahme) erfolgen?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Der Grenzwert wird unterschiedlich als 99,5te oder 99,9te Perzentile angegeben. Dies entspricht Konzentrationen an Succinylaceton zwischen 1,00 und 2,00 µmol/l. Kommerzielle Testkits geben den cut-off für Succinylaceton mit <math>\geq 1,00</math> µmol/l an. Allerdings ohne Angabe, welcher Perzentile dies entspricht.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Eine Zweitprobe ist erforderlich, wenn die 99,9er Perzentile der Messwerte des jeweiligen Labors überschritten wird. Ein numerischer Grenzwert für die Konzentration des Succinylaceton</p>



# Fragen

	<p>nylacetons kann definiert werden, wenn den Labors ein geeigneter Bezugsstandard zur Verfügung stehen wird.</p> <p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Erfahrungswerte haben gezeigt, dass deutlich Werte <math>&gt;5\mu\text{mol/l}</math> bei Neugeborenen gemessen wurden, die an Tyrosinämie Typ I erkrankt waren. Dies zeigt eine sofortige Kontrollmessung an. Als möglicher Grenzwert wurde übereinstimmend <math>3,0\ \mu\text{mol/l}</math> vorgeschlagen. Dabei muss die Minimierung der Anzahl falsch-positiver Screeningbefunde angestrebt werden.</p>
<p>8. Sind Ihnen validierte Cut-off-Werte bekannt und wenn ja, welche?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Der Grenzwert wurde in der Heidelberger Pilotstudie mit <math>1,59\ \mu\text{mol/l}</math> ermittelt, entsprechend der 99,9ten Perzentile.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Validierte Cut-off-Werte sind nicht bekannt. Die Erfahrung hat aber gezeigt, dass in Fällen von Tyrosinämie Typ I Succinylaceton-Konzentrationen weit über der 99,9er Perzentile gefunden werden.</p> <p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Siehe Antwort zur Frage 7.</p>
<p>9. Ab welchem Messwert ist das Ergebnis eindeutig positiv/negativ oder intermediär?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Erhöhte Werte von Succinylaceton kommen nur bei der Tyrosinämie Typ I vor. Diese Werte liegen aus ersten Erfahrungen in Heidelberg und München deutlich über <math>5\ \mu\text{mol/l}</math>. In einem kürzlich identifizierten Patienten aus dem Screeningzentrum Hessen fand sich bei der Messung in Heidelberg ein Wert von <math>19,38 \pm 0,33\ \mu\text{mol/l}</math> (Dreifachbestimmung). Bezogen auf die Norm von <math>1,59\ \mu\text{mol/l}</math> bedeutet dies, dass der Messwert <math>&gt; 10</math>-fach höher liegt als die in Heidelberg ermittelte 99,9te Perzentile und damit eindeutig positiv.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p>



# Fragen

	<p>Das Screening stellt keine endgültigen Diagnosen. Um die Diagnose Tyrosinämie Typ I mit Sicherheit zu stellen sind klinische Verfahren erforderlich und weitere Laboruntersuchungen einzusetzen. Im Screening wird nicht zwischen intermediär und positiv sondern zwischen kontrollbedürftig und unauffällig unterschieden. Das Screening ist positiv, wenn der Grenzwert (s. Frage 11) überschritten wurde.</p> <p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Einigkeit bestand darin, dass mittels TMS keine falsch-positiven oder -negativen Screeningergebnisse in den bisherigen Studien detektiert wurden. Die Festlegung eines absoluten Cut-off-Wertes ist Labor-abhängig. Es wird die Einführung einer Perzentile empfohlen. Ggf. kann eine spätere Anpassung an einen absoluten Detektionsparameter erfolgen. Siehe hierzu auch Antwort der Frage 7. Sogenannte intermediäre Messergebnisse werden nicht ermittelt. Für die Festlegung eines Grenzwertes oder einer Perzentile wird auf die Studie Röschinger et al., 2015 verwiesen.</p> <p>In diesem Rahmen wurde auch diskutiert, dass aufgrund dieses Messverfahrens keine Heterozygoten detektiert werden können, da es sich hierbei um eine rezessiv vererbte Krankheit handelt. Somit liegt auch bei den Kindern mit nur einem gesunden Allel kein erhöhtes Succinylaceton vor.</p>
<p><b>Zeitpunkt des Screenings</b></p>	
<p>10. Kann mit der Vorverlegung des Diagnosezeitpunktes und damit einhergehend eine frühere Therapieeinleitung die Lebenserwartung und –qualität des Kindes verbessert werden?</p>	<p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Die Diagnosestellung und Therapiebeginn sollten frühestmöglich erfolgen, da aufgrund der Vermehrung toxischer Abbauprodukte im Neugeborenen eintretende bleibende Schäden wie bspw. der Leber vorgebeugt werden muss. In 80% der Fälle manifestieren sich die Symptome bereits im ersten Lebensjahr. In Einzelfällen sind betroffene Kinder schon mit 10-12 Lebens-tagen irreversibel schwer erkrankt. Das Risiko</p>



# Fragen

	<p>für Komplikationen steigt, je später mit der Therapie begonnen wird. Ein Therapiebeginn wird daher für Neugeborene in einem Alter &lt;1 Monat empfohlen. Nach positivem Screeningergebnis (Dauer: ca. 5 Tage) sollten die Neugeborenen innerhalb von 1-2 Arbeitstagen an ein Stoffwechselzentrum zur Bestätigungsdiagnostik und frühzeitigem Therapiebeginn weitergeleitet werden. Ein früher Therapiebeginn ist mit einem besseren Outcome verbunden, u.a. auch hinsichtlich der kognitiven Entwicklung. Außerdem kann durch eine frühe Ernährungsberatung eine umgehende Gewöhnung an die Diät nahrung erfolgen, was sich positiv auf die Therapie-Compliance und somit auf die Lebensqualität auswirkt.</p>
<p>11. Zu welchem Zeitpunkt konkret nach der Geburt liegt die höchste diagnostische Trefferquote und die niedrigste falsch Positivrate vor?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Nach allen bisherigen Erfahrungen mit der Diagnostik und auch dem neonatalen Screening auf Tyrosinämie Typ I ist der pathognomonische und sicher zu detektierende Krankheitsparameter Succinylaceton im Blut zu allen Lebensabschnitten und Zeitpunkten diagnostisch eindeutig erhöht. Falsch positive Ergebnisse bestehen nach mündlichen Berichten der Laboratorien nur in der Anfangsphase der Methoden etablierung, bis die Messbereiche für Kontrollpersonen und Betroffene eindeutig bestimmt sind. Das Screening mittels Succinylaceton wird nicht durch Abnahmezeitpunkt oder Ernährung beeinflusst; ein Screening mittels Tyrosin ist durch parenterale Ernährung, transiente Hypertyrosinämien des Neugeborenen, aufgrund metabolischer Unreife, durch andere Lebererkrankungen, etc. oft falsch positiv; die Sensitivität ist zudem niedrig, es werden hierdurch nicht alle Patienten erfasst (e.g. Sander et al. 2006), insgesamt über 60% falsch negative Ergebnissen. Heterozygote ‚Anlageträger‘ werden mit dem über Succinylaceton durchgeführten Neugeborenen screening nicht erfasst (Sander et al. 2006)</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p>



# Fragen

	<p>Die Trefferquote des Screenings auf Tyrosinämie mit Succinylaceton als Screeningparameter ist unabhängig vom Zeitpunkt der Blutentnahme, denn die Akkulation des Succinylacetons findet bereits intrauterin statt. Nach der Geburt findet sich kein Anstieg, sondern eher eine Tendenz zu langsamer Senkung des Succinylacetonspiegels. Die Trefferquote wird auf nahezu 100% geschätzt. Die Rate der falsch Positiven liegt nahe bei null.</p> <p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Das Succinylaceton ist nach Aussage der Experten ein zuverlässiger Detektionsparameter für die Erkrankung Tyrosinämie Typ I. Falschpositive Befunde wurden in den Studiengruppen Röschinger und Hoffmann nicht detektiert. In den Studien wurde der Screeningalgorithmus des ENS gewählt. Die zum Zeitpunkt 48. bis zur 72. Lebensstunde vorgenommene Blutentnahme hat lt. Aussagen der Studienleiter nahezu keine falschen Screeningbefunde hervorgebracht und somit konnte auch eine unnötige Verunsicherung der Eltern vermieden werden.</p>
<p>12. Erfolgt die Entlassung bei ambulanter Geburt nach ca. 4 Stunden, ist dann eine zweite Blutabnahme = Messung – im Rahmen der U2 – angeraten?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Hierzu gibt es bislang keinerlei Erfahrungen. Im Rahmen der aktuell laufenden Pilotprojekte für das Screening auf Tyrosinämie Typ I in Heidelberg und München würden die Proben von früh entlassenen Kindern gemäß den Screeningrichtlinien für alle anderen Zielerkrankungen ohnehin im Rahmen der zweiten Untersuchung auch wieder mittels Succinylaceton auf Tyrosinämie I untersucht. Hier ist aber noch keine Konstellation einer nachgewiesenen Tyrosinämie I bei einem zuvor früh entlassenen Kind beobachtet worden. Solche Konstellationen sind auch weltweit noch nicht beschrieben worden.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Bei sog. ambulanter Entbindung ist eine Zweitprobe zum Ausschluss der Tyrosinämie Typ I</p>



# Fragen

	<p>nicht erforderlich. Allerdings sollte der Screeningalgorithmus aus logistischen Gründen nicht von dem des etablierten Stoffwechselscreenings abweichen.</p>
<p>13. Erfolgt die Geburt vor vollendeter 32. Schwangerschaftswoche, ist dann eine zweite Blutabnahme = Messung – im Rahmen der U2 – angeraten?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Es gibt hierzu keinerlei Erfahrungen, siehe auch die Ausführungen zur Frage 4. Wiederum wird in den aktuellen Pilotprojekten in Heidelberg und München bei vor der vollendeten 32. Schwangerschaftswoche geborenen Kindern auch die zweite regelhaft abgenommene Blutentnahme neben den übrigen Zielerkrankungen auf Succinylaceton getestet.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Bei Geburten vor der 32. Schwangerschaftswoche ist eine Zweitprobe zum Ausschluss der Tyrosinämie Typ I nach heutigem Kenntnisstand nicht erforderlich. Es liegen allerdings zu wenige Erfahrungen vor. Daher wird empfohlen, den Screeningalgorithmus des etablierten Stoffwechselscreenings zu übernehmen.</p> <p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Zu Frühgeborenen liegen keine Daten vor.</p>
<p>14. Bitte schätzen Sie die Eilbedürftigkeit der Früherkennung der Tyrosinämie Typ I ein?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Ohne Behandlung verstirbt die Mehrzahl der Patienten an Leberversagen und/oder HCC; insbesondere bei früher Manifestation besteht eine hohe Mortalität, z.B. bei 108 von van Spronsen et al. (1994) untersuchten Patienten: Patienten mit akuter Symptomatik vor dem 2. Lebensmonat (36% aller Patienten) 71% früh verstorben, mit akuter Symptomatik zwischen 2 und 6 Lebensmonaten (41% aller Patienten) 62% früh verstorben und mit Symptomatik nach 6 Lebensmonaten (23% aller Patienten) 4% früh verstorben. McKiernan et al. (2015): Keiner von 12 im Neugeborenen screening gefundenen Patienten entwickelte eine signifikante Erkrankung.</p>

# Fragen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

	<p>kung, während von 5 älteren Geschwistern eines im Leberversagen verstarb, ein weiteres Geschwisterkind lebertransplantiert werden musste und auch die weiteren 3 Geschwisterkinder chronisch leberkrank waren. Hierbei handelt es sich teilweise um historische Daten, aber auch in einer neueren Erhebung aus dem Jahre 2014 hatten die im Zeitalter von NTBC spät behandelten Patienten eine signifikant schlechtere Prognose (Mayorandan et al. 2014). Das Risiko, ein HCC zu entwickeln, ist bei Behandlung jenseits des ersten Lebensjahres 13mal so hoch wie bei Behandlungsbeginn in der Neugeborenenphase. Bei Verdacht auf Tyrosinämie Typ I sollte das Kind daher zeitnah zur weiteren Abklärung, das heißt am nächsten Arbeitstag, in einem Stoffwechsellabor vorgestellt werden. Eine sofortige notfallmäßige Vorstellung scheint nicht erforderlich zu sein.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Durch Früherkennung und frühzeitige Behandlung der Tyrosinämie Typ I kann das Risiko von schwerwiegenden Folgen wie das Hepatozelluläre Karzinom (HCC) deutlich reduziert werden und damit das Outcome der Patienten verbessert und zugleich Folgekosten (z.B. Lebertransplantation) eingespart werden. (Vondrakova et al 2010; Laroche et al 2012, Holme et al 1998; Mayorandan et al 2014, Simoncello et al 2015, Dehghani et al 2013)</p> <p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Die Vertreterin der GEKO befürwortet die Integration der Tyrosinämie Typ I als 13. Zielerkrankung in das bereits bestehende ENS. Einen darüber hinausgehenden Konflikt mit den GenDG ist für sie nicht ersichtlich.</p>
<p>15. In welchem Zeitraum soll ein auffälliges Ergebnis wiederholt werden (i.S. einer Kontrollblutabnahme)?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Bei Verdacht auf Tyrosinämie Typ I sollte das Kind zur weiteren Abklärung zeitnah, das heißt am nächsten Arbeitstag, in einem Stoffwechsellabor zu einer Kontrollblutabnahme, Bestim-</p>



# Fragen

	<p>mung organischer Säuren im Urin und Untersuchung auf klinische Frühsymptome der Tyrosinämie Typ I vorgestellt werden.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Bei Verdacht auf Tyrosinämie Typ I sollte das Kind am nächsten Werktag in einem Stoffwechsellabor zur weiterführenden Diagnostik vorgestellt werden.</p> <p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Eine zweite Blutabnahme sollte im Rahmen des ENS-Algorithmus erfolgen. Bei einem positiven Screeningbefund soll das Kind eine nicht-invasive Abklärungsdiagnostik in einem - bereits etablierten - Stoffwechsellabor erhalten. Die Abklärungsdiagnostik sollte in einem Zeitraum von 5 bis maximal 10 Tagen erfolgen.</p>
<p><b>Abklärungsdiagnostik</b></p>	
<p>16. Wer soll im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die weitere Diagnostik vornehmen (z. B. Endokrinologe?)</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Wie bei allen seltenen Stoffwechselerkrankungen, welche auch schon bisher im Neugeborenen-Screening erfasst werden, sollte im Falle eines abklärungsbedürftigen Befundes die Betreuung des Patienten und seiner Familie sowie die weitere Diagnostik durch einen Stoffwechsellabor-Experten in einem etablierten Stoffwechsellabor vorgenommen werden.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Bei auffälligem Neugeborenen-Screening → Weiterleitung zum Pädiatrischen Stoffwechsellabor für weitere Diagnostik und Therapiebeginn.</p>
<p>17. Welche Abklärungsdiagnostik sollte zur Anwendung kommen?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Eine Kontrolle der Konzentration von Succinylaceton in einer erneuten Trockenblutprobe, die Analyse der organischen Säuren im Urin (Succinylaceton), sowie die Bestimmung weiterer Parameter (Alphafetoprotein, Aminosäuren im Plasma, Gerinnung, Bilirubin, Leberwerte,</p>





# Fragen

	<p>tubuläre Funktionsparameter wie Protein, Albumin, alpha 1-Microglobulin und Aminosäuren im Urin). Außerdem ist eine molekulargenetische Konfirmation möglich.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Als wichtigster Metabolit wird Succinylaceton im Trockenblut, Plasma oder Urin (evtl. zusätzlich Tyrosinbestimmung) bestimmt. Weiterhin werden andere Parameter wie Alpha-Fetoprotein, Aminosäuren im Plasma, Gerinnung, Bilirubin und Leberwerte bestimmt. Eine genetische Konfirmationsdiagnostik ist sinnvoll. (de Laet 2013, Zytkovicz et al 2013, Sander et al 2006, Allard et al 2004)</p> <p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>In der Regel werden Messungen von organischen Säuren im Urin vorgenommen. Genetische Analysen können auch durchgeführt werden.</p>
<p>18. In welchem Zeitraum soll die Abklärungsdiagnostik durchgeführt werden?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Bei Verdacht auf Tyrosinämie Typ I sollte das Kind zur weiteren Abklärung zeitnah, das heißt am nächsten Arbeitstag, in einem Stoffwechsellabor vorgestellt werden. Die Blutparameter (Succinylaceton, Alphafetoprotein, Aminosäuren im Plasma, Gerinnung, Bilirubin, Leberwerte) wären am selben Arbeitstag verfügbar. Bei Auffälligkeiten derselben sollte umgehend der Beginn einer Therapie mit NTBC (Nitisinon) in Kombination mit Eiweißrestriktion in der Nahrung erfolgen. Die Ergebnisse der biochemischen Spezialdiagnostik werden ebenfalls innerhalb von 2-3 Arbeitstagen verfügbar sein.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>In der Neonatalperiode zeitnah nach Erhalt des Ergebnisses des Neugeborenen-Screening (de Laet et al 2013, Mayorandan et al 2014)</p> <p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Bei einem positiven Screeningbefund soll das Kind eine nicht-invasiven Abklärungsdiagnostik</p>



# Fragen

	<p>in einem - bereits etablierten - Stoffwechselzentrum erhalten. Die Abklärungsdiagnostik sollte in einem Zeitraum von 5 bis maximal 10 Tagen erfolgen.</p>
<p>19. Gibt es in Deutschland die entsprechenden Strukturen für eine mögliche Abklärungsdiagnostik - bspw. Nutzung von Zentren mit Stoffwechselspezialisten oder Endokrinologen?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Ja, bezogen auf die Prävalenz der Krankheit sind genügend Stoffwechselzentren in Deutschland vorhanden, um die Abklärung nach auffälligem Neugeborenen screening durchzuführen und um die Patienten mit Tyrosinämie Typ I langfristig kompetent zu betreuen.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Hier kann an die Zentren verwiesen werden, in denen die anderen gescreenten Stoffwechselerkrankungen weiter abgeklärt und behandelt werden, also auf bestehende Strukturen.</p>
<p><b>Erforderliche Therapie</b></p>	
<p>20. Zum frühestmöglichen Zeitpunkt sollte eine spezifische medikamentöse Therapie mit NTBC (Nitisinon) begonnen werden. Zusätzlich ist eine diätetische Therapie zur Senkung des Tyrosinspiegels erforderlich. Welche Nebenwirkungen sind für diese Standardtherapie bekannt?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Ohne die frühe Diagnostik im Neugeborenen screening steht bei symptomatisch diagnostizierten Patienten die Behandlung der chronischen Organerkrankungen, insbesondere von Leber und Niere im Vordergrund. Bei den im Neugeborenen screening diagnostizierten Kindern muss eine Steuerung und regelmäßige Kontrolle, vor allem der Diättherapie, in einem pädiatrischen Stoffwechselzentrum erfolgen. Gerade im Kindesalter kann eine derartige aminosäurenreduzierte Diättherapie ansonsten zu Wachstumseinschränkungen und mittelfristig sogar zu Entwicklungsstörungen führen. Andererseits führt eine unzureichende Eiweißrestriktion bei Hemmung des Tyrosinabbaus durch NTBC zu erhöhten Tyrosinwerten, die unter Umständen toxisch sind. Als Nebenwirkungen von NTBC (Nitisinon) fanden sich bei ungenügender diätetischer Reduktion von Tyrosin Kristallablagerungen in der Kornea und Keratitis, welche mit verbesserter Diättherapie verschwanden (Larochelle et al. 2012). Transiente</p>



# Fragen

	<p>Thrombozyto- und Leukopenie und Konjunktivits wurden berichtet (Mayorandan et al. 2014). Ansonsten sind keine relevanten Nebenwirkungen bekannt.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Nitisinon kann in einigen Fällen Blutbildveränderungen verursachen (Leukopenie, Thrombozytopenie); Augenirritationen; Konjunktivitis, Kornealablagerung, fraglich neurocognitive Beeinträchtigungen verursachen. (Ahmad et al 2002; Mayorandan et al, Masurel-Paulet et al 2008, Thimm et al 2010)</p> <p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Die lebenslange medikamentöse Behandlung macht eine Begleitdiät erforderlich. Wird mit dieser frühzeitig begonnen, wird der Geschmacksinn entsprechend ausgebildet, was die Compliance des Patienten befördert. Als Nebenwirkung der medikamentösen Behandlung kann Augenjucken aufgrund Kristallbildung in den Schleimhäuten auftreten. Bei entsprechender Anpassung der Begleitdiät sind diese Nebenwirkungen reversibel. Teilweise werden auch sogenannte Ablagerungen auf den Handflächen beobachtet.</p> <p>In den langzeitbeobachteten Fällen haben sich keine geistigen Entwicklungsverzögerungen gezeigt. Die Kinder sind schulfähig. Bei einigen Kindern wurden motorische Einschränkungen diagnostiziert. I.d.R. wird eine altersgerechte Entwicklung der aus Screening-Studien detektierten Kindern beobachtet.</p>
<b>Sonstige Erkenntnisse</b>	
<p>21. Welche Ergebnisse liegen Ihnen aus abgeschlossenen und ggf. laufenden Studien in Deutschland vor?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Aus Deutschland beschäftigten sich nur die drei schon oben genannten Studien zum Neugeborenen-Screening auf Tyrosinämie Typ I mit dieser Erkrankung (Sander et al. 2006; Lindner et al. 2011; Röschinger et al. 2015). In der Heidelberger Studie wurden die Patienten im Alter von</p>



# Fragen

	<p>3-5 Jahren nachverfolgt, mit zu diesem Zeitpunkt hervorragendem klinischen Ergebnis (Lindner et al. 2011). Die Studie von Mayordan et al. (2014) berichtet kumulativ über 168 Patienten aus Europa, der Türkei und Israel, jedoch ohne die deutschen Patienten getrennt aufzuführen. Die hervorragende Wirksamkeit der medikamentösen Therapie mit NTBC (Nitisinon) bei Anwendung nach früher Diagnosestellung (über ein Neugeborenen-screening) und der deutliche Vorteil gegenüber einer Therapie nach klinischer Symptomatik wurde in größeren Kohorten durch die Arbeiten von Larochelle et al. (2012) sowie McKiernan et al (2015) belegt. Diese untersuchten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität, z.B. Besuch einer normalen Schule.</p> <p>In letzter Zeit wurden leichte bis mäßige Entwicklungsstörungen, z.B. Schwierigkeiten in der Regelschule, Sprachentwicklungsverzögerungen und Konzentrationsstörungen in über 50% der bei mit NTBC behandelten Patienten im Schulalter berichtet (Thimm et al. 2012; McKiernan et al. 2015), auch neurokognitive Defizite wurden berichtet (Bendadi et al. 2014). Die Ursachen sind derzeit noch unklar (UK National Screening Committee 2014). Zurzeit werden in Heidelberg umfangreiche neuropsychologische Folgeuntersuchungen bei den dort im Neugeborenen-screening identifizierten Patienten durchgeführt. Alle drei mit NTBC behandelten Patienten mit Tyrosinämie Typ I zeigen im Alter von jetzt 14-15,5 Jahren in den primären Untersuchungen vor ca. 10 Jahren wie auch jetzt den Folgeuntersuchungen bei sehr differenzierten und umfangreichen Untersuchungen altersentsprechend normale Testergebnisse, das heißt auch keine Verschlechterung über die Jahre. In Hannover wurden ebenfalls drei früh diagnostizierte und therapierte Patienten im Alter von 10-15 Jahren mit dem HAWIK-Test untersucht. Dabei wurde ein Patient mit unterdurchschnittlicher neurokognitiver Funktion entdeckt, ob ein Zusammenhang mit der Tyrosinämie besteht</p>
--	---



# Fragen

	<p>(Konsanguinität) ist gegenwärtig nicht klar (Daten von Prof. Dr. Anibh Das, Medizinische Hochschule Hannover). Als mögliche Ursachen für die neurokognitiven Einschränkungen bei behandelten Tyrosinämiepatienten werden verschiedene Faktoren diskutiert, insbesondere eine Tyrosintoxizität oder zu niedrige Phenylalaninwerte aufgrund der Eiweißeinschränkung.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Increase of CSF tyrosine and impaired serotonin turnover in tyrosinemia type I (Thimm et al 2010) Liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the quantitation of NTBC (2-(nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)1,3-cyclohexanedione) in plasma of tyrosinemia type 1 patients (Herebian et al 2005)</p> <p>Monitoring tyrosinaemia type I: Blood spot test for nitisinone (NTBC) (Sander et al 2010)</p> <p>Severe neurological crisis in a patient with hereditary tyrosinaemia type I after interruption of NTBC treatment (Schlump et al 2008)</p> <p>Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1 (de Laet et al 2013; Beteiligung dt. Zentrum)</p> <p>Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I (Schlune et al 2012)</p> <p>Tandem mass spectrometric determination of succinylacetone in dried blood spots enables presymptomatic detection in a case of hepatorenal tyrosinaemia (Weigel et al 2007)</p> <p>Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice (Mayorandan et al 2014)</p>
<p>22. Welche Fallzahlen wären bei einem Screening im Rahmen des Erweiterten Neugeborenen-Screenings zu erwarten?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>5 – 7 Neugeborene pro Jahr</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p>



# Fragen

	<p>Bei einer angenommenen Prävalenz von 1:150.000 (s. unter 1) wären ca. 5 im Screening gefundene Kinder pro Jahr in Deutschland zu erwarten. Dies entspricht in etwa der Häufigkeit folgender Zielkrankheiten im etablierten Neugeborenenenscreening: einer Ahornsiruperkrankung, eines LCHAD-Mangels oder einer Glutacidurie.</p>
<p>23. Wann sollte/kann/muss ein Screening nicht durchgeführt werden (z. B. pränatal diagnostizierte Erkrankungen)?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Die Erkrankung die Tyrosinämie Typ I kann in Hochrisikofamilien pränatal molekularbiologisch untersucht werden. Es ergeben sich dadurch keinerlei Vorteile für die Behandlung, zum Beispiel im Sinne einer pränatalen Behandlung der Mutter. Aufgrund der großen Seltenheit dieser Konstellation sollte sie nicht spezifisch in der Strukturierung eines flächendeckenden Neugeborenenenscreenings berücksichtigt werden. Das Neugeborenenenscreening sollte unverändert durchgeführt werden, da natürlich das Kind auch an einer anderen dort untersuchten Erkrankung leiden könnte.</p>
<p>24. Können Sie Angaben zur diagnostischen Güte des von Ihnen vorgeschlagenen Verfahrens (Sensitivität/Spezifität) machen? Gibt es Daten zur Anzahl falsch-positiver bzw. falsch-negativer Screeningergebnisse?</p>	<p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Falsch-negative und falsch-positive Screeningergebnisse liegen nicht vor.</p>
<p>25. Welche „Nebenbefunde“ sind mit welcher Häufigkeit zu erwarten? Wie werden diese abgeklärt und welche therapeutischen Maßnahmen stehen zur Verfügung und werden angewendet?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Erhöhte Werte von Succinylaceton kommen nur bei der Tyrosinämie Typ I vor. Es gibt also keine Nebenbefunde, die weiter abgeklärt werden müssten. Anlageträger (Heterozygote) werden nicht im Screening gefunden (Sander et al. 2006).</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Nebenbefunde sind nicht zu erwarten.</p>



# Fragen

<p>26. Gibt es die Möglichkeit, das Neugeborene aufgrund eines falsch-positiven Befundes therapiert werden? Welcher Schaden wäre möglich und mit welchen Maßnahmen wäre es möglich diesen zu verhindern?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Bei fachkompetente Abklärung ist in keiner Weise vorstellbar, wie ein eventueller falsch-positiver Screening Befund in der vertiefenden Diagnostik bestätigt würde und dann zu einer unnötigen und falschen Therapie führen würde. Erforderlich ist allerdings eine kompetente Diagnosesicherung und Therapieführung in pädiatrischen Stoffwechsellaboren.</p>
<p>27. Welche Fallzahl zu Lebertransplantationen aufgrund des Erkrankungsverlaufes der Tyrosinämie ist Ihnen bekannt?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>In der großen europäischen Querschnittstudie von Mayorandan und Coautoren aus dem Jahre 2014 über 168 Patienten mussten 29 Lebertransplantationen durchgeführt werden. Bei 72% dieser Kinder bestand ein Leberkarzinom als primäre Indikation, bei den anderen ein fortschreitendes Leberversagen. Fünf der Patienten sind mittelfristig an den Folgen der Lebertransplantation bzw. Transplantationsversagen verstorben. Es handelt sich um retrospektiv erhobene, teilweise historische Daten, gegenwärtig ist unter Behandlung mit NTBC mit einer geringeren Quote an Lebertransplantationen zu rechnen.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Retrospective analysis of patients treated for HT1 at Birmingham Children's Hospital from 1989–2009.</p> <p>→ 6/7 Patienten mit LTx vor Nitisinon, 7/31 nach der Verfügbarkeit von Nitisinon (Bartlett et al 2014)</p> <p>Liver transplantation was performed in 20 nonnitisinone-treated patients (71%) versus 7 late-treated patients (26%, <math>p &lt; 0.001</math>), and no early-treated patient (<math>p &lt; 0.001</math>) (Larochelle et al 2012)</p> <p>-29/168 LTx ( Mayorandan et al 2014)</p>



# Fragen

	<p>-45 children with HT1 who had referred to Organ Transplantation Center affiliated to Shiraz University of Medical Sciences between March 2005 and March 2010. (Dehghani et al 2013)</p>
<p>28. Wie schätzen Sie ein mögliches Schadenspotenzial eines Tyrosinämie-Screenings ein (z.B. Verunsicherung der Eltern für den Zeitraum der Befunderhebung)?</p>	<p><b>Univ.-Prof. Dr. med. Georg F. Hoffmann</b></p> <p>Negative Folgen für die betroffenen Familien sind aufgrund der hervorragenden Sensitivität, Spezifität eines Screenings mittels Succinylacetone nicht zu erwarten.</p> <p><b>Gendiagnostikkommission</b></p> <p>Sehr gering, da bislang keine falsch positiven Befunde bekannt wurden und die therapeutische Abklärung rasch erfolgen kann.</p>
<p><b>Weitere mögliche Zielerkrankungen</b></p>	
<p>29. Liegen Ihnen Erkenntnisse zu weiteren Zielerkrankungen vor, die im Rahmen künftiger Beratungen zum Erweiterten Neugeborenen-Screening berücksichtigt werden sollten?</p>	<p><b>Expertenanhörung:</b></p> <p>Derzeit wird in einer Pilotstudie mittels TMS (Quelle: Monatszeitschrift Kinderheilkunde 3/2017) ein Screening auf 26 weitere Zielerkrankungen untersucht, welche alle gut therapierbar sind. Beispiele sind Harnstoffzyklusdefekte, Propionacidurie, Methylmalonacidurien, angeborene Störungen im Vitamin-B12-Stoffwechsel. Weitere vielversprechende Kandidaten für das Erweiterte Neugeborenscreening in Deutschland sind Sichelzellenkrankheiten und SCID.</p>





## **Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen zum Beschlussentwurf**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei  
Kindern (Kinder-Richtlinie):  
Screening von Neugeborenen zur Früherkennung der  
Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie**

<b>Stellungnehmer</b>	<b>Reihenfolge nach Eingang beim G-BA</b>
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	07.08.2017
Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin	10.08.2017
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	11.08.2017
Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin	16.08.2017
Bundesärztekammer	25.08.2017
Gendiagnostik-Kommission	28.11.2017

## Anlage 4 Tragende Gründe Screening auf Tyrosinämie Typ I

Vom Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am T. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Juni 2015 (BAnz AT 18.08.2016 B1), zuletzt geändert am 18. Mai 2017 (BAnz AT 24.07.2017 B2), wie folgt zu ändern:

<b>Grundsätzliches Votum der Stellungnehmenden</b>	
<b>Stellungnehmer</b>	<b>Würdigung der Stellungnahme</b>
<p><b>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin</b></p> <p>„Der Ausschuss Pädiatrische Versorgung im Deutschen Hausärzteverband unterstützt die Aussagen, Einschätzungen und Empfehlungen von Prof. Georg F. Hofmann, Univ-Kinderklinik Heidelberg.</p> <p>Die Messung von Succinylaceton sollte nach Ansicht des Ausschusses in das bestehende erweiterte Neugeborenencreening integriert werden.</p> <p>Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) teilt diese Auffassung.“</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt.</p>
<p><b>Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin</b></p> <p>„die Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin, DGPM, begrüßt ausdrücklich die Aufnahme des Screenings auf Tyrosinämie Typ I in die Kinderrichtlinie.“</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt.</p>
<p><b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin</b></p> <p>„Den am 01.08.2017 durch die AWMF übersandten Dokumenten stimmen wir zu und danken für die Berücksichtigung unserer Anmerkungen. Wir freuen uns, dass Tyrosinämie Typ I in den Katalog der Screening-Erkrankungen aufgenommen wird.“</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt.</p>
<p><b>Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin</b></p> <p>„Der Vorstand der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI) begrüßt und</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt.</p>

<p>befürwortet die vorgesehene Änderung der Richtlinie.“</p>	
<p><b>Bundesärztekammer</b></p> <p>„Die Bundesärztekammer befürwortet den vorgelegten Beschlussentwurf zur Änderung der Kinder-Richtlinie und hat hierzu keine Änderungshinweise.“</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt.</p>
<p><b>Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit</b></p> <p>„Nach erfolgter datenschutzrechtlicher Prüfung gebe ich zu diesem Beschlussentwurf keine Stellungnahme ab.“</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.</b></p> <p>„Hiermit teilen wir Ihnen mit, dass in obigem Stellungnahmeverfahren von Seiten der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe keine Stellungnahme abgegeben wird.“</p>	<p>Die Stellungnahme wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Gendiagnostik-Kommission</b></p> <p>„Die Gendiagnostik-Kommission (GEKO) hat die vom Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) abgestimmten Unterlagen vom 19.10.2017 zum „Screening von Neugeborenen zur Früherkennung der Tyrosinämie Typ I mittels Tandem-Massenspektrometrie“ gemäß § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG) geprüft und bewertet.</p> <p>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“. Bei der Tyrosinämie Typ I handelt es sich um eine schwerwiegende erbliche Stoffwechselerkrankung, die medikamentös mit begleitender Diät behandelbar ist.</p> <p>Jährlich werden in Deutschland etwa 5-7 Kinder mit Tyrosinämie Typ I geboren. Eine frühzeitige Diagnose und einsetzende Behandlung vermeidet schwere</p>	<p>Die Stellungnahme wird begrüßt.</p>

Organschäden der Leber und der Nieren und andere erhebliche gesundheitliche Schäden bis hin zum frühen Tod bei den betroffenen Kindern. Dagegen haben unerkannte und nicht behandelte Säuglinge eine geringe Überlebenswahrscheinlichkeit des ersten Lebensjahres. Auch bei Säuglingen, die erst nach Auftreten erster Symptome therapiert werden (meist nach dem ersten Lebensmonat), kommt es in Folge zu einer wesentlich höheren Morbidität und Mortalität.

Mit der genetischen Reihenuntersuchung auf Tyrosinämie Typ I bei Neugeborenen soll eine Vorverlegung des Diagnosezeitpunkts erreicht werden. Fallstudien zeigen, dass durch frühe Interventionen die Lebensqualität und Lebenserwartung der Kinder mit Tyrosinämie Typ I deutlich erhöht werden können. Die Fallstudien werden hier angesichts der extremen Seltenheit des Krankheitsbildes und des starken positiven Effektes des frühen Therapiebeginns als ausreichend erachtet.

Eine genetische Reihenuntersuchung auf Tyrosinämie Typ I nach dem der GEKO vorliegenden Konzept vom 19.10.2017 wird von der GEKO daher befürwortet.

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. Der Hinweis auf eine Tyrosinämie Typ I ergibt sich aus einer erhöhten Succinylaceton-Konzentration im Blut. Es ist davon auszugehen, dass durch die geeignete Wahl des Cut-offs für das Succinylaceton falsch-positive Ergebnisse nahezu völlig ausgeschlossen werden können, d.h. dass eine unnötige Beunruhigung von Eltern vermieden werden kann. Der Nutzen des Screenings überwiegt daher eindeutig gegenüber potentiellen Schäden.

Die GEKO begrüßt die vorgeschlagene Einbindung des Tyrosinämie Typ I – Screenings in das Erweiterte Neugeborenen-Screening, ein bereits seit vielen Jahren praktiziertes Verfahren. Die genetische Reihenuntersuchung auf

<p>Tyrosinämie Typ I entspricht den Screening-Kriterien der WHO und im Wesentlichen den in der Richtlinie der GEKO zu genetischen Reihenuntersuchungen gestellten Anforderungen.</p> <p>Eine kontinuierlich erfolgende Evaluierung des Tyrosinämie Typ I – Screenings über einen Zeitraum von jeweils 5 Jahren wird empfohlen.</p> <p>Eine Überprüfung des jeweils verwendeten Cut-offs im Sinne der von der GEKO in ihrer Richtlinie geforderten „kontinuierlichen Evaluation der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität“ ist aus Sicht der GEKO notwendig, um als qualitätssichernde Maßnahme eine Optimierung der Aussagekraft der Testung zu gewährleisten. Insbesondere erfordert dies die Rückmeldung des Ergebnisses der Konfirmationsdiagnostik durch die Stoffwechsellabore an die Screeninglabore.</p> <p>Beim Tyrosinämie Typ I – Screening handelt es sich um eine genetische Reihenuntersuchung, die einer ärztlichen Aufklärung bedarf. Daher sollten in der Elterninformation Kontaktdaten enthalten sein, um während des gesamten Prozesses eine angemessene Informations- und Rückfragemöglichkeit bei einer dafür qualifizierten ärztlichen Person und die Möglichkeit des Widerruf der Einwilligung zu gewährleisten. Das ist besonders wichtig bei einem auffälligen Untersuchungsergebnis, das nach unabhängigen Kontrollen des auffälligen Erstergebnisses fortbesteht.“</p>	<p>Das Tyrosinämie Typ I – Screening ist in das Erweiterte Neugeborenen Screening integriert. Entsprechend werden die Daten erhoben und im Screeningreport der DGNS jährlich veröffentlicht. Der G-BA ist aufgefordert seine Regelungen hinsichtlich des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu überprüfen. Fragestellungen zu Evaluationsthemen der Kinder-Richtlinie sind daher Gegenstand der Beratungen in den Arbeitsgremien des G-BA.</p> <p>Dem wird zugestimmt.</p> <p>Im jährlichen Screeningreport zum Erweiterten Neugeborenen Screening fließt die Überprüfung des jeweils verwendeten Cut-off-Werts ein.</p> <p>Die Kontaktdaten des Screeninglabors sind Bestandteil der Dokumentation im Gelben Heft. Darüber hinaus erhalten die Personensorgeberechtigten die Kontaktdaten des Leistungserbringers, der die Geburt des Kindes verantwortlich leitet. Diese werden im Gelben Heft vermerkt.</p>
--	--

I. Der § 17 Zielkrankheiten und deren Untersuchung wird wie folgt geändert:

a) nach Nummer 12 wird folgende Nummer 13 eingefügt:

„13. Tyrosinämie Typ 1“

b) Der Satz „Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 5 bis 12 wird mittels der Tandemmassenspektrometrie durchgeführt.“ wird wie folgt gefasst:

## Anlage 4 Tragende Gründe Screening auf Tyrosinämie Typ I

„Das Screening auf die Zielkrankheiten der Nummern 5 bis 13 wird mittels der Tandemmassenspektrometrie durchgeführt.“

### II. Die Anlage 3 wird wie folgt geändert:

a) Im Abschnitt „Auf welche Krankheiten wird untersucht?“ wird nach dem Wort „Isovalerianacidämie“ die Angabe „ Tyrosinämie Typ I“ eingefügt.

b) Nach der Angabe „Phenylketonurie Defekt im Stoffwechsel der Aminosäure Phenylalanin: Krampfanfälle, Spastik, geistige Behinderung. Behandlung durch Spezialdiät (Häufigkeit ca. 1/10 000 Neugeborene).“ wird folgende Angabe eingefügt:

„Tyrosinämie Typ I

Defekt im Stoffwechsel der Aminosäure Tyrosin: Bildung schädlicher Stoffwechselprodukte kann zu schwerwiegenden Schädigungen von Leber, Niere, Gehirn und/oder Nerven führen. Behandlung durch Spezialdiät in Kombination mit medikamentöser Behandlung mit Nitisinon (NTBC). (Häufigkeit ca. 1/135 000 Neugeborene).“

### III. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

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

Berlin, den Beschlussdatum

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken