

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

Vom 20. August 2015

### Inhalt

1	Rechtsgrundlagen.....	3
2	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
2.1	Medizinischer Hintergrund.....	3
2.2	Nutzenbewertung.....	4
2.2.1	Methodik .....	4
2.2.2	Ergebnisse.....	5
2.2.3	Fazit Nutzenbewertung .....	6
2.3	Medizinische Notwendigkeit .....	7
2.3.1	Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 4 SGB V .....	8
3	Wirtschaftlichkeit .....	8
4	Gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren .....	9
4.1	Stellungnahmeverfahren nach § 91 Abs. 5 SGB V sowie nach § 92 Abs. 7d SGB V.....	9
4.2	Stellungnahmeverfahren nach § 16 Abs. 2 Gendiagnostikgesetz (GenDG).....	10
5	Bürokratiekostenermittlung.....	11
6	Verfahrensablauf .....	14
7	Empfehlung für die Einführung eines Screening auf Mukoviszidose .....	15
7.1	Ablauf.....	15
7.1.1	Dreistufiger Screening-Algorithmus .....	15
7.1.2	Konkretisierung der Mutationsanalyse.....	16
7.1.3	Failsafe-Verfahren („Safety Net“).....	18

<b>7.1.4 Konfirmationsdiagnostik (Bestätigungsuntersuchung)</b> .....	<b>19</b>
<b>7.1.5 Befundmitteilung, Recht auf Nichtwissen, Nachverfolgung</b> .....	<b>20</b>
<b>7.1.6 Evaluation und qualitätssichernde Maßnahmen</b> .....	<b>20</b>
<b>8 Fazit – Zusammenfassende Bewertung</b> .....	<b>21</b>

## **1 Rechtsgrundlagen**

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

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

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

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

## **2 Eckpunkte der Entscheidung**

### **2.1 Medizinischer Hintergrund**

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

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

Die Symptome können durch verschiedene Therapieansätze verbessert oder gelindert werden, so dass die Lebenserwartung kontinuierlich gestiegen ist. Während bis Mitte des 20. Jahrhunderts die meisten Erkrankten bereits im Säuglings- oder frühen Kindesalter starben, liegt der Median der Überlebensdauer derzeit bei etwa 40 Jahren (Wissenschaftlicher Beirat „Qualitätssicherung Mukoviszidose“, 2010). Wesentliche Elemente dieser Therapie sind die Vermeidung und Therapie häufiger Atemwegsinfektionen, die ausreichende Zufuhr von Energie, Verdauungsenzymen und Vitaminen sowie sekretmobilisierende Maßnahmen

(Ausscheiden des Schleims mit Hilfe von Krankengymnastik und Inhalationstherapie). Für eine kleine Subgruppe an Patienten mit der seltenen Mutation G551D ist neben der symptomatischen Therapie inzwischen ein Medikament (Ivacaftor) verfügbar, das am Basisdefekt angreift. Ähnliche mutationsspezifische Therapien sind auch für andere Patientengruppen in der klinischen Entwicklung.

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

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

## **2.2 Nutzenbewertung**

### **2.2.1 Methodik**

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

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

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

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

## 2.2.2 Ergebnisse

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

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

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

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

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

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

### Ergebnisse zu den ergänzenden Fragestellungen

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

Die Auswertung der Studien zur Fragestellung 1 zeigte bei den gescreenten Kindern einen Vorteil bei der körperlichen Entwicklung. Allerdings war die klinische Relevanz dieses Unterschieds unklar. Daher erfolgte zusätzlich noch eine Bewertung des Ernährungszustands als prognostischer Faktor des Langzeitüberlebens. Hierfür standen

Daten aus Registern, Querschnittsstudien und Kohortenstudien (überwiegend retrospektiv) zur Verfügung. Die Auswertung der Studien ergibt einen Hinweis für eine reduzierte Mortalität durch Screening. Hierbei handelt es sich allerdings um eine indirekte Verknüpfung von Studienergebnissen. Ein kausaler Nachweis lässt sich auf der Basis der vorhandenen Evidenz nicht zeigen.

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

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

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

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

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

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

### **2.2.3 Fazit Nutzenbewertung**

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

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

### **2.3 Medizinische Notwendigkeit**

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

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

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

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

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

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

### **2.3.1 Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 4 SGB V**

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

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

## **3 Wirtschaftlichkeit**

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

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



## **4 Gesetzlich vorgesehene Stellungnahmeverfahren**

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

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

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

beschlossen. Am 26.06.2014 wurde das Stellungnahmeverfahren mit einer Frist bis zum 25.07.2014 eingeleitet. Die vollständigen Stellungnahmen und die Würdigung des Unterausschusses Methodenbewertung sind in der Zusammenfassenden Dokumentation abgebildet.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Der G-BA begrüßt die Stellungnahme der GEKO.

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

## 5 Bürokratiekostenermittlung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Allerdings ist vorgesehen, dass der Einsender gegenüber dem Labor die Einwilligung der Eltern zum Screening auf Mukoviszidose auf der Filterpapierkarte nach Anlage 4 der Kinder-Richtlinie dokumentiert. Dies erfolgt – wie schon hinsichtlich der Einwilligung der Eltern zum erweiterten Neugeborenen-Screening – durch Ankreuzen des entsprechenden Feldes auf

der Filterpapierkarte. Der für diesen Dokumentationsvorgang erforderliche Zeitaufwand beträgt geschätzt 15 Sek. Wird davon ausgegangen, dass ein Großteil der Personensorgeberechtigten ihre Einwilligung zum Screening auf Mukoviszidose erteilt, kann an dieser Stelle eine jährliche Fallzahl von 601.500 unterstellt werden (rd. 98 % von 613.800). Wird zudem davon ausgegangen, dass die Dokumentation von Mitarbeitern mit mittleren Qualifikationsniveau (Tarifwert 31,50 Euro/h) vorgenommen wird, resultieren hieraus geschätzte Bürokratiekosten in Höhe von rund 78.950 Euro jährlich.

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

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

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

#### d) Genehmigung für Laborleistungen (§ 38)

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

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

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

#### f) Jährlicher Qualitätsbericht (§ 40 Abs. 3)

§ 40 sieht vor, dass die Labore in ihren Qualitätsberichten Angaben zu der Zahl der untersuchten Proben, der Zeitspanne zwischen Probeneingang und Mitteilung des Screeningbefundes an den Einsender, die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsschritte, die Anzahl und Art der gemäß § 37 mitgeteilten Screeningergebnisse, die Anzahl der aufgrund auffälliger Konfirmationsdiagnostik angeforderten und mitgeteilten DNA-Mutationsanalysen sowie die vorliegenden Befunde der Konfirmationsdiagnostik darstellen. In diesem Zusammenhang ist davon auszugehen, dass die von den betreffenden Laboren hinsichtlich des erweiterten Neugeborenen-Screenings zu erstellenden Qualitätsberichte gemäß § 26 Abs. 4 des Abschnitts C, I. der Kinder-Richtlinie um die entsprechenden Angaben zum Mukoviszidose-Screening ergänzt werden. Gänzlich neue Berichte sind mithin nicht erforderlich. Zudem kann die Berichterstellung unter Zuhilfenahme entsprechender

Softwareanwendungen erfolgen. Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl an Normadressaten (bundesweit führen derzeit zwölf Labore Leistungen des erweiterten Neugeborenen-Screenings durch; vgl. DGNS 2014: Nationaler Screeningreport Deutschland 2012) sowie der voraussichtlich nur geringfügigen Mehraufwände wird an dieser Stelle auf eine detaillierte Abschätzung der Bürokratiekosten verzichtet.

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

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

#### **Zusammenfassung**

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

## 6 Verfahrensablauf

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

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

## 7 Empfehlung für die Einführung eines Screening auf Mukoviszidose

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

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

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

### 7.1 Ablauf

#### 7.1.1 Dreistufiger Screening-Algorithmus

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

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

absolute Grenzwerte ständig verändern. Der absolute Grenzwert von  $\geq 1,6 \mu\text{g/l}$  hat sich aufgrund der Weiterentwicklung der Testmethode verändert. Auf der Grundlage der Daten der Uniklinik Dresden wird daher empfohlen, den absoluten Grenzwert durch einen Perzentilenwert von  $\geq 87,5$ . Perzentile zu ersetzen.

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

### 7.1.2 Konkretisierung der Mutationsanalyse

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

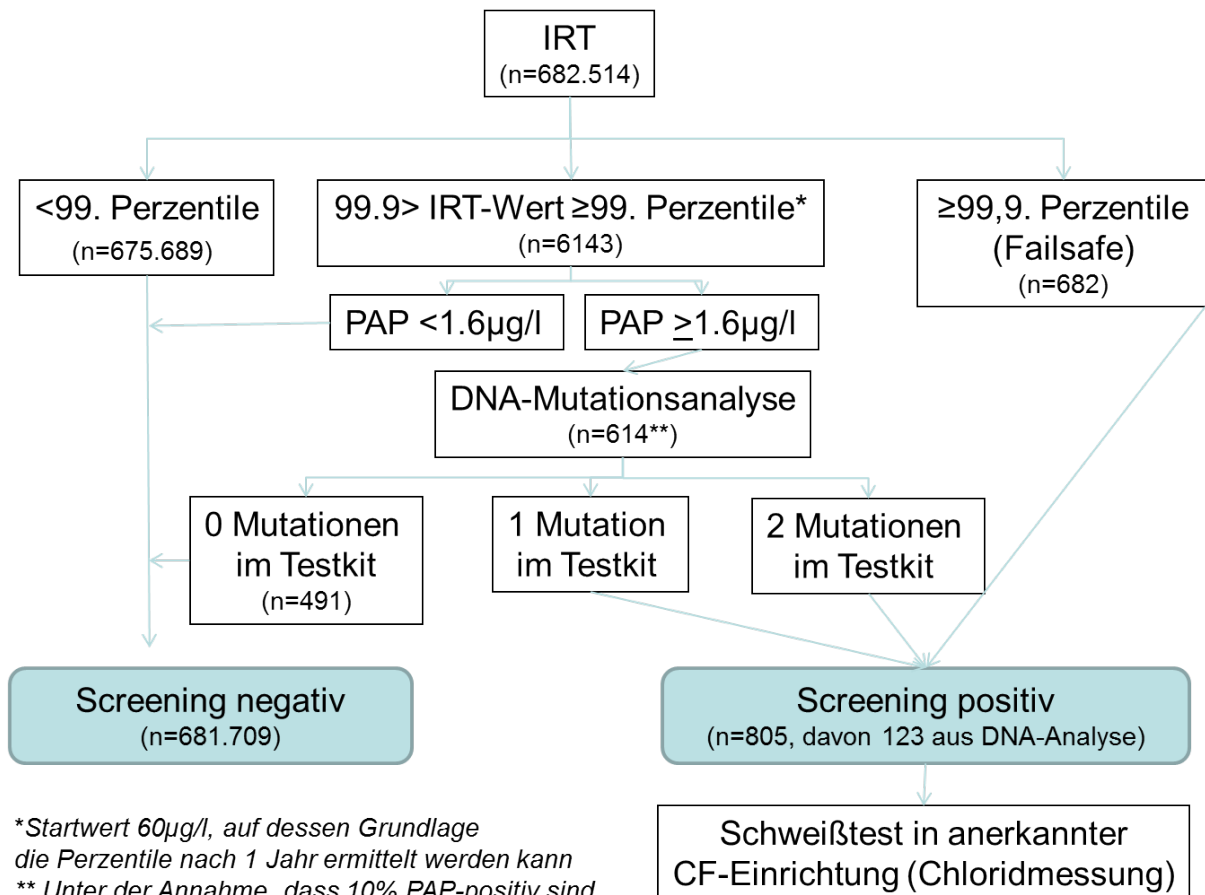


Abbildung 1: Darstellung des Algorithmus für ein dreistufiges Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose in Deutschland (N = Anzahl der Neugeborenen/ Jahr).

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

#### 7.1.4 Konfirmationsdiagnostik (Bestätigungsuntersuchung)

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

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

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

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

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

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

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

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

### **7.1.6 Evaluation und qualitätssichernde Maßnahmen**

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

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

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

Im Einzelnen bedeutet dies:

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

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

## **8 Fazit – Zusammenfassende Bewertung**

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

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

Nach derzeitiger Evidenzlage kann ein Screening auf Mukoviszidose zu einem frühen Zeitpunkt die körperliche Entwicklung betroffener Kinder positiv beeinflussen. Aus einer

indirekten Verknüpfung von Studienergebnissen gibt es einen Hinweis, dass der Ernährungszustand ein prognostischer Faktor für das Langzeitüberleben ist. Das Schadenpotential des Screenings, beispielsweise durch falsch-positive Befunde, Identifikation von milden Verlaufsformen oder Anlageträgerschaft (Carrier), wird durch eine entsprechende Ausgestaltung des Screenings soweit als möglich minimiert. Ein Schaden durch eine frühere Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* bei gescreenten Kindern gegenüber nicht gescreenten Kindern wurde vor 20 Jahren in einem Einzelfall gezeigt, ist aber heute unter den standardisierten hygienischen Bedingungen vermeidbar.

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

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

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

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

Berlin, den 20. August 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken