Stellungnahme der Bundesärztekammer

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

Berlin, 24.07.2014

Bundesärztekammer
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

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

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

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

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

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

Die Bundesärztekammer nimmt zum Beschlussentwurf wie folgt Stellung:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- zu § 1 Allgemeines

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

- zu § 5 Untersuchungsmethode

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

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

- zu § 6 Grundsätze des Screening-Verfahrens

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

- zu § 9 Befundübermittlung

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

- zu § 13 Dokumentation

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

- zu § 14 Evaluation

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

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

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

carrier) zu identifizieren. Wenn im Screening eine Heterozygotie für sicher oder sehr wahrscheinlich gehalten wird, dann wird dieser Befund den Eltern, im Sinne des Rechtes auf Nichtwissen des Kindes, nicht mitgeteilt.
Wenn bei dem Kind eine Mukoviszidose diagnostiziert worden ist, werden die Eltern, die in der Regel heterozygot für Mutationen im CFTR-Gen sind, jedoch nicht darauf hingewiesen, dass für ihre eventuellen weiteren Kinder jeweils ein Risiko von 25% besteht, wieder von Mukoviszidose betroffen zu sein. In dem Informationsschreiben an die Eltern wird bei einem positiven Ergebnis eine genetische Beratung lediglich angeboten, damit sie sich *„ausführlich über die Bedeutung des Ergebnisses informieren können*". In einer genetischen Beratung würden die Eltern zwar auf das Wiederholungsrisiko bei weiteren Kindern hingewiesen werden. Die Formulierung im Informationsschreiben ist aber so allgemein, dass viele Eltern die Tatsache des Wiederholungsrisikos nicht erahnen werden. Laut § 9 Abs. 1 GenDG sind die betroffene Person (in diesem Fall die Eltern für ihr Kind) über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären. Dazu sollte auch die Aufklärung über das Erkrankungsrisiko für Geschwister eines Mukoviszidose-Patienten gehören.
Der entsprechende Satz unter Nr. 6 der Elterninformation sollte daher wie folgt erweitert werden:
„Bei einem positiven Reihenuntersuchungsergebnis wird Ihnen eine genetische Beratung angeboten, damit Sie sich ausführlich über die Bedeutung dieses Ergebnisses für Ihr Kind, über das Erkrankungsrisiko für Ihre eventuellen weiteren Kinder sowie über dessen Vermeidung informieren können."

Berlin, 24.07.2014

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